FACULTE MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE
DE MARSEILLE

12

AGENTS THÉRAPEUTIQUES ET REMÈDES TRADITIONNELS CONTRE LA LÈPRE

Revue bibliographique générale
Orientation actuelle de la recherche
Etude de préparations injectables pour traitements espacés

THÈSE

présentée et publiquement soutenue

devant la Faculté Mixte de Médecine et de Pharmacie de Marseille

le 22 novembre 1961

PAR

Claude JARDIN

Né le 15 août 1923, à Chenicourt (Meurthe-et-Moselle)
Pharmacien-Commandant des Troupes de Marine
Assistant des Hôpitaux des Troupes de Marine

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN PHARMACIE
(Diplôme d'Université)

Examinateurs de la thèse :

M. le Professeur L. VIGNOLI — *Président*

MM. les Professeurs F. MERCIER, J. BALANSARD, P. TEMIME, B. CRISTAU — *Assesseurs*

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE
DE MARSEILLE

AGENTS THÉRAPEUTIQUES ET REMÈDES TRADITIONNELS CONTRE LA LÈPRE

Revue bibliographique générale
Orientation actuelle de la recherche
Etude de préparations injectables pour traitements espacés

THÈSE

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

présentée et publiquement soutenue

devant la Faculté Mixte de Médecine et de Pharmacie de Marseille

le 22 novembre 1961

PAR

Claude JARDIN

Né le 15 août 1923, à Chenicourt (Meurthe-et-Moselle)
Pharmacien-Commandant des Troupes de Marine
Assistant des Hôpitaux des Troupes de Marine

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN PHARMACIE
(Diplôme d'Université)

Examinateurs de la thèse :

M. le Professeur L. VIGNOLI	*Président*
MM. les Professeurs F. MERCIER	
J. BALANSARD	*Assesseurs*
P. TEMIME	
B. CRISTAU	

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE MARSEILLE

PERSONNEL ADMINISTRATIF

Doyen : G. MORIN — *Assesseur :* J. DELPHAUT
Secrétaire principal : P. MOUCHET
Secrétaire principal honoraire : J. COMTE
Bibliothécaire : Mlle PERRIN

PERSONNEL ENSEIGNANT

Professeurs honoraires

MM. AUDIBERT, BELTRAMI, BREMOND, JOYEUX, MOIROUD, MONGES, RIMATTEI, ROCHE, CHAUVIN, MATTEI.

Professeurs

Anatomie	GRISOLI
Anatomie appliquée et Chirurgie expérimentale	HENRY
Anatomie pathologique	GASTAUT
Bactériologie et Pathologie générale	BRAHIC
Biochimie médicale	LISSITZKY
Botanique et Cryptogamie	PELLISSIER
Cardiologie clinique et expérimentale	JOUVE
Chimie	DUMAZERT
Chimie analytique	ARNOUX
Chimie médicale	DERRIEN
Chimie minérale	MOURGUE
Clinique chirurgicale	CARCASSONNE
Clinique chirurgicale	LAMY
Clinique chirurgicale	DE VERNEJOUL
Clinique chirurgicale infantile et orthopédique	SALMON
Clinique de Chirurgie thoracique	DOR
Clinique d'Endocrinologie	VAGUE
Clinique exotique	BLANC
Clinique des maladies du système nerveux	CREMIEUX
Clinique médicale	POINSO
Clinique médicale	AUDIER
Clinique médicale thérapeutique	OLMER
Clinique des maladies infectieuses	RAYBAUD
Clinique des maladies des voies digestives et de la nutrition	RECORDIER
Clinique médicale infantile	GIRAUD
Clinique neuro-chirurgicale	PAILLAS
Clinique obstétricale et gynécologique	CHOSSON
Clinique ophtalmologique	JAYLE
Clinique oto-rhino-laryngologique	APPAIX
Clinique de Stomatologie	MARONNEAUD
Clinique d'Urologie	N.
Histologie	PICARD
Hygiène et Médecine sociale	SAUTET
Matière médicale	BALANSARD
Médecine expérimentale	DONNET
Médecine légale et Médecine du Travail	MOSINGER
Parasitologie	RANQUE
Pathologie chirurgicale	LENA
Pathologie interne	MONGES
Pharmacologie	MERCIER
Pharmacie chimique et Toxicologie	VIGNOLI
Pharmacie galénique	DELPHAUT

Physiologie ..... MORIN
Physiopathologie des voies respiratoires ..... LAVAL
Physique médicale ..... DUBOULOZ
Thérapeutique ..... PIERI

Professeurs sans Chaire

MM. ROUX, GREBUS, J. MERCIER.

Maîtres de Conférences agrégés

MM. BERNARD P.
BOURRET
CORRIOL
CRISTAU
DEPIEDS
DESANTI
MM. GAMBARELLI
GEVAUDAN
PASTOR
PAYAN
STAHL
TAMALET

Agrégés en exercice

MM. BERARD
BERNARD R.
BONNAL
CHARPIN
CHAUVIN
COMITI
DALMAS
DEVIN
FARNARIER
MM. GERARD
LEGRE
MOUREN
ORSINI
REBOUD
SARLES
SERMENT
SIMONIN
TEMIME
TRIFAUD

Agrégés libres

MM. BERTHIER
FIGARELLA
GRANJON
IMBERT
MM. OLLIVIER
OURGAUD
PAOLI

Chargés des fonctions de Maître de Conférence

Physiologie ..... M. ZWIRN

Chargés des fonctions d'agrégés

Clinique des maladies du système nerveux ..... MM. BOUDOURESQUE
Clinique de Stomatologie ..... LACHARD
Médecine légale ..... GRAS

A LA MEMOIRE DE MES GRANDS-PARENTS,

A MES PARENTS,

Que cet ouvrage soit pour eux un témoignage de reconnaissance et de profond attachement.

A TOUS LES MIENS, A MES FILLEULS,

Qu'ils soient assurés de ma vive affection.

A MES AMIS,

A Monsieur le Professeur L. VIGNOLI,

Officier de la Légion d'Honneur

Professeur de Pharmacie Chimique et de Toxicologie

Président du Conseil Régional de l'Ordre des Pharmaciens

Membre du Conseil de Perfectionnement de l'Ecole d'Application du Service de Santé des Troupes de Marine

Chez qui les pharmaciens coloniaux ont toujours rencontré le meilleur appui et qui m'a fait l'honneur d'accepter la présidence de cette thèse.

Hommage de profonde gratitude

A Monsieur le Professeur F. MERCIER,

Chevalier de la Légion d'Honneur

Professeur de Pharmacologie

A Monsieur le Professeur J. BALANSARD,

Professeur de Matière Médicale

A Monsieur le Professeur P. TÉMIME,

Chevalier de la Légion d'Honneur

Professeur Agrégé de Dermatologie

A Monsieur le Professeur B. CRISTAU,

Professeur Agrégé de Pharmacie Chimique et de Toxicologie

Qui, avec une grande bienveillance, ont accepté de juger ce travail entrepris en Afrique Noire.

A mes Maîtres,

Témoignage de respectueuse reconnaissance

A Monsieur le Médecin-Général Inspecteur GOURVIL,

Commandeur de la Légion d'Honneur

Inspecteur du Service de Santé des Troupes de Marine

A Monsieur le Médecin-Général Inspecteur PIÉRI,

Commandeur de la Légion d'Honneur

A Monsieur le Pharmacien-Général CÉVAER,

Officier de la Légion d'Honneur

Chef des Services Pharmaceutiques
du Service de Santé des Troupes de Marine

Hommage respectueux

A mes Chefs et à mes Camarades.

« *Dieu me doit-il plus qu'à toi ? De par*
« *son bon plaisir, il a fait entre nous deux*
« *des parts bien inégales.* »

Guillen DE CASTRO - André CAMP.

(*Le Cid et le Lépreux.*)

AVANT-PROPOS

« C'est la tâche de la Pharmacie de se servir des résultats de toutes les branches de la science et d'adopter les méthodes modernes pour nos problèmes spéciaux et nos recherches. »

E. HÖST-MADSEN.

L'événement scientifique le plus marquant de l'époque actuelle est, dit-on, la découverte de l'information. En matière de lèpre, les données positives font souvent défaut. Aussi, là encore plus qu'ailleurs, le moindre document peut-il être de première utilité.

Les acquisitions pharmacologiques, anciennes et récentes, fondées ou non sur des bases scientifiques objectives, et qui sont en relation étroite avec la thérapeutique de la lèpre, seront analysées. Le but principal de ce travail est d'en dresser l'inventaire et d'en présenter une somme aussi complète que possible en essayant, dans une certaine mesure, d'en tirer l'essentiel. Une importante bibliographie, réunie en dix ans, a été complétée par des observations personnelles recueillies pendant cinq ans à l'Institut Marchoux de Bamako.

Le grand nombre de documents consultés, les difficultés de traduction et d'interprétation (traduttore, traditore...), *le recours aux résumés, et aussi le manque de rigueur de certains travaux ont pu laisser échapper quelques inexactitudes ; dans la mesure du possible, le souci d'objectivité a pu être respecté grâce à des recoupements multiples. Sur certains aspects particuliers, qui n'ont qu'un lointain rapport avec les sciences pharmacologiques, plusieurs spécialistes ont eu l'obligeance de donner leur avis.*

M. le Professeur VIGNOLI s'est toujours vivement intéressé à la thérapeutique de la lèpre, et notamment en mettant au point, avec le Pharmacien-Commandant BONNET, la préparation et l'étude des huiles de chaulmoogra nitrées. M. le Professeur VIGNOLI a suivi de très près la rédaction de ce travail, a eu la grande obligeance de l'accepter comme thèse de doctorat en pharmacie, et d'en présider la commission d'examen.

M. le Professeur F. MERCIER, titulaire de la chaire de Pharmacologie, a bien voulu accueillir cette thèse, dont la partie pharmacologique est très importante, avec une extrême bienveillance.

M. le Professeur BALANSARD, titulaire de la chaire de Matière Médicale, malgré un temps limité par ses travaux scientifiques, a montré un vif intérêt pour les drogues végétales dites antilépreuses et accepté très aimablement d'examiner ce travail.

La lèpre et son traitement, sujet d'actualité, participe à la pathologie méditerranéenne ; M. le Professeur agrégé TEMIME, Professeur de Derma-

tologie, a bien voulu lui apporter sa haute autorité médicale et juger avec une grande indulgence les parties de ce texte qui confinent au domaine de la médecine.

M. le Professeur agrégé CRISTAU, Professeur de Pharmacie Chimique et de Toxicologie, s'est vivement intéressé à cette étude et a très obligeamment prêté son concours au jury.

Mademoiselle JOBARD, agrégée de l'Université, a bien voulu apporter, à la rédaction de ce livre, son amicale collaboration.

Cet ouvrage, préparé à l'Institut Marchoux de Bamako, fait partie des travaux du Service Général d'Hygiène Mobile et de Prophylaxie, dirigé successivement par M. le Médecin-Colonel LE ROUZIC, M. le Médecin-Colonel JONCHERE, M. le Médecin-Colonel MASSEGUIN et M. le Médecin-Général RICHET. M. le Médecin-Colonel VERNIER, M. le Médecin-Colonel PIERI, M. le Médecin-Général SAINZ lui ont apporté l'agrément de la Direction de la Santé Publique du Soudan. Ce n'est pas sans un certain regret que cette époque est évoquée.

Il convient de rendre hommage ici à M. Raoul FOLLEREAU et à son immense effort en faveur des malades, de ceux de l'Institut Marchoux en particulier.

Ce travail est redevable, aussi, aux précieux conseils et à la grande expérience, acquise à l'Institut Marchoux pendant vingt ans, de M. le Médecin-Colonel LAVIRON, attaché à l'O.M.S. en qualité d'expert léprologue, à la collaboration étroite de MM. les Médecins et Chimistes de l'Institut Marchoux : Médecin-Lieutenant-Colonel LAURET, Médecin-Commandant KERBASTARD, Médecin-Capitaine SANSARRICQ, MM. STOLL, JACQUESSON, COIQUE, à l'amical concours du Docteur LECHAT, Directeur de la léproserie de Yonda. M. le Médecin-Commandant BEYTOUT a eu la grande amabilité d'en revoir certains chapitres qui ont bénéficié de sa compétence tant pastorienne que léprologique.

Grâce à l'appui de M. le Médecin-Général-Inspecteur DEJOU, de M. le Médecin-Général SOULAGE et de MM. les Officiers de l'Ecole d'Application et Centre d'Instruction et de Recherches du Service de Santé des Troupes de Marine, la rédaction de cette thèse a pu être menée à bien.

M. le Pharmacien-Général PLUCHON, M. le Pharmacien-Général CEVAER ont bien voulu s'intéresser à cette étude et lui apporter un concours bienveillant. MM. le Pharmacien-Colonel POCHARD, le Pharmacien-Commandant HERAUD, tant par leurs conseils quotidiens que par leur expérience scientifique et tropicale, en ont facilité de très près la rédaction.

La collaboration constante avec M. le Professeur agrégé J. SCHNEIDER et MM. les chercheurs des Laboratoires « SPECIA » a été particulièrement heureuse en ce qui concerne les médicaments-retard. C'est aussi grâce à la grande générosité des Laboratoires « SPECIA », à la précieuse sollicitude de leur Président-Directeur-Général, M. BILLON, et de leur Directeur Scientifique, M. le Professeur GUILLOT, que cette thèse a pu être imprimée.

Des échanges de correspondance avec M. le Professeur J. COURTOIS,

M. le Professeur FAVARGER ont permis d'envisager l'étude future du métabolisme des acides cyclopenténiques au moyen de nouvelles méthodes. Le chapitre relatif aux dérivés de la thiourée a été rédigé en tenant compte des conseils de M. R.-L. MAYER, dont les travaux font autorité.

Que MM. les Professeurs de la Faculté de Pharmacie de Nancy veuillent bien croire à la grande reconnaissance de leur ancien élève qu'ils ont préparé à la carrière de pharmacien colonial.

La réunion du Groupe Scientifique des Recherches sur la Lèpre, à Genève (16-20 février 1959) a permis de fructueux échanges de vues quotidiens avec MM. le Professeur GAY PRIETO, le Docteur BONNE, le Professeur BECHELLI, les Docteurs HANKS, BRAND et BUCKWALTER, spécialistes de dermatologie, de léprologie, de thérapeutique. M. Marcel GANZIN, Directeur de la Section africaine de la Nutrition à la F.A.O., a bien voulu s'intéresser très amicalement au problème des relations entre l'alimentation et l'endémie lépreuse.

Des conversations avec M. le Pharmacien-Commandant CLARY ont contribué à maintenir un lien avec l'Institut Marchoux et les essais qui y sont actuellement entrepris. Une grande partie de cette étude n'aurait pu être réalisée sans l'inlassable dévouement des sœurs infirmières, des infirmiers et collaborateurs de cet Institut.

La réunion des documents a été faite à la bibliothèque de l'Institut Marchoux (revues de léprologie, microfilms des services du C.N.R.S.), et surtout au Centre de Documentation de l'Ecole d'Application du Pharo à Marseille, particulièrement bien alimenté en littérature exotique ; elle a été facilitée grâce à MM. le Médecin-Colonel GRIZAUD, le Médecin-Colonel GARBIES, le Pharmacien-Commandant SOULA, à M^lles SAURY et NAVARRO. Les Laboratoires « SPECIA », « THERAPLIX », « LAROCHE-NAVARRON » ont bien voulu apporter le concours de leurs services de documentation.

Bien qu'il n'en soit pas fait mention dans ce livre, il convient de citer les travaux très récents de MM. le Pharmacien-Lieutenant-Colonel BERGOT et le Médecin-Commandant NICOLI, susceptibles d'éclairer l'immunologie hansénienne.

M. le Pharmacien-Lieutenant-Colonel BUSSON a proposé de réserver une place, dans son programme de recherches, à l'analyse des acides cyclopenténiques par chromatographie gazeuse.

La traduction de certains travaux est due à la grande obligeance de M. MARTIGNON. Le concours précieux du Pharmacien-Capitaine LUNVEN, du Capitaine et de M^me MICHON, la collaboration de plusieurs camarades médecins, pharmaciens, officiers d'administration et secrétaires du Service de Santé des Troupes de Marine, en particulier MM. DEGONZAGA, RASAMOELINA, GISCARD, M^mes FORESTIER, VERSINI et BERGOND, ont contribué à la mise en œuvre du texte.

M. ROBERT et ses collaborateurs de l'imprimerie lui ont apporté le bénéfice d'un travail de qualité.

Cet ouvrage, enfin, a été honoré d'une subvention des Laboratoires « ROUSSEL ».

Que MM. les Professeurs, MM. les Officiers du Service de Santé des Troupes de Marine, Chefs de service, collaborateurs et amis qui ont patronné cette thèse, l'ont conseillée en participant de près ou de loin à sa réalisation, veuillent bien accepter ici l'hommage d'une respectueuse gratitude, d'une profonde reconnaissance et d'une vive affection.

ABRÉVIATIONS

D.D.S. : 4,4'-diamino diphényl sulfone.
Tb I : thiosemicarbazone de l'aldéhyde para-acétylaminobenzoïque.
D.P.T. : 4-butoxy-4'-diméthylaminothiocarbanilide (dérivé de la diphényl-thiourée) ou CIBA 1906.
D.H.S. : dihydrostreptomycine.
D.D.S.O. : 4,4'-diamino diphényl sulfoxyde.
I.N.H. : isonicotinylhydrazide (Isoniazide).
P.A.S. : acide para-aminosalicylique.
P.A.B. : acide para-aminobenzoïque.
S.R.E. : système réticulo-endothélial.
bacilles A.R. : bacilles alcoolo-acido-résistants (colorés par la méthode de ZIEHL-NEELSEN).
B.H. : bacille de Hansen.
µg : microgramme ; µg/ml : microgramme par millilitre.
p.p.m. : partie par million.
B.F. : brevet français.
U.S.P. : brevet américain.

ORGANISMES CITÉS

O.M.S. ou W.H.O. : Organisation Mondiale de la Santé, organisme international appartenant à l'O.N.U. ; comprend un « Service des Maladies transmissibles » avec une section « Lèpre ».

F.A.O. ou O.A.A. : Organisation des Nations-Unies pour l'Alimentation et l'Agriculture, organisme international dont le service « Nutrition » est chargé des problèmes alimentaires, notamment dans les territoires en cours de développement.

U.N.I.C.E.F. ou F.I.S.E. : Fonds International de Secours à l'Enfance ; a financé un certain nombre de campagnes contre la lèpre.

ORDRE DE MALTE (Rome).

ORDRE DE LA CHARITE : 46, rue du Général-Delestraint, Paris (XVI') ; président : Raoul FOLLEREAU.

I.L.A. : International Leprosy Association, 8, Portman Street, London, W. 1.

LEONARD WOOD MEMORIAL, One Madison Avenue, New York 10, N.Y.

INSTITUT MARCHOUX (anciennement : Institut de la Lèpre de l'Afrique Occidentale Française) : Institut français de Léprologie, créé par ROBINEAU à Bamako (Mali, ex-Soudan Français), spécialisé dans les essais thérapeutiques, auxquels ont participé : MM. BEAUDIMENT, RIVOALEN, TISSEUIL, CREAC'H, LAURET, KERBASTARD, BEYTOUT, CLARY, PICART, JARDIN, et surtout le Médecin-Colonel LAVIRON, ancien Directeur.
Directeur depuis 1958 : Médecin-Lieutenant-Colonel LANGUILLON.
Le nom d'Institut Marchoux a été donné en hommage au grand léprologue français Emile MARCHOUX, qui en fut le promoteur.

NOTES CONCERNANT LA BIBLIOGRAPHIE

Elle comprend environ 3.500 références, divisées en séries de dix, afin de faciliter les recherches (a). Quelques-unes d'entre elles ont été empruntées à l'ouvrage de L. KEFFER : « *Indice bibliografico de lepra* », paru à São-Paulo en 1948 (XLIX).

Les travaux d'ensemble sont réunis dans les dernières pages. Les références qui s'y rapportent sont inscrites en chiffres romains (de I à LXXXVII).

La bibliographie spéciale est rassemblée à la fin de chacun des chapitres ; les références sont en chiffres arabes (de 1 à 900).

Les lettres alphabétiques de (a) à (z) renvoient à des remarques placées au bas des pages.

Sauf indication contraire, la communication originale est citée en premier. Les références qui suivent le signe (;) sont des résumés.

La bibliographie a été arrêtée en juillet 1961.

Principaux périodiques consultés (b) :

Ann. Biol. clin. : Annales de Biologie clinique (Paris).
Ann. Falsif. : Annales des falsifications et des fraudes (Paris), 1956-1959 ; *Annales des falsifications et de l'expertise chimique*, 1960.
* *Ann. I.P. : Annales de l'Institut Pasteur* (Paris).
* *A.P.F. : Annales Pharmaceutiques Françaises* (Paris).
Ann. Soc. belge Méd. Trop. : Annales de la Société belge de Médecine Tropicale (Bruxelles).
* *Arch. I.P. Guyane : Archives de l'Institut Pasteur de la Guyane Française et de l'Inini* (Cayenne).
Arq. mineiros Leprol. : Arquivos mineiros de Leprologia (Belo Horizonte).
Arq. Serv. Nac. Lepra : Arquivos del Servicio Nacional de Lepra (Rio-de-Janeiro).
Boll. Chim. Farm. : Bollettino Chimico Farmaceutico (Milano).
Bull. Acad. Méd. : Bulletin de l'Académie de Médecine (Paris).
Bull. C.N.R.S. : Bulletin (analytique) du Centre National de la Recherche (signalétique) Scientifique de Paris.
* *B.I.P. : Bulletin de l'Institut Pasteur* (Paris), 1930-1960.
* *B.S.C.B. : Bulletin de la Société de Chimie Biologique* (Paris).
* *B.S.C.F. : Bulletin de la Société Chimique de France* (Paris).
* *B.S.P.E. : Bulletin de la Société de Pathologie Exotique* (Paris).
* *B.S.P. : Bulletin des Sciences Pharmacologiques* (Paris).
* *C.A. : Chemical Abstracts* (années 1949-1955).
C.R. Acad. Sci. : Compte rendu hebdomadaire des séances de l'Académie des Sciences (Paris).
C.R. Soc. Biol. : Compte rendu hebdomadaire des séances et mémoires de la Société de Biologie (Paris).
* *Exc. med. : Excerpta medica* (Amsterdam).
Farmaco : Il Farmaco, scienza e tecnica (Pavia).
Fontilles : Revista de leprologia (Fontilles, Alicante, Esp.).
* *I.J.L. : International Journal of Leprosy* (Washington D.C.), 1933-1960.
* *J.A.C.S. : Journal of the American Chemical Society* (Easton, Pa).
* *J.A.M.A. : Journal of the American Medical Association* (Chicago).
* *J.P.C. : Journal de Pharmacie et de Chimie* (Paris).
J. pharm. Belg. : Journal de pharmacie de Belgique (Bruxelles).
J. Pharm. London : Journal of Pharmacy and Pharmacology (London).
J. Phil. Is. med. Ass. : Journal of the Philippine Islands medical Association (Manila).
Lepro : La Lepro (Osaka, Jap.), à ne pas confondre avec : *Lepra* (revue allemande du début du siècle).

(a) Par nécessité de compression du texte seuls les *titres* des communications importantes, ou peu connues, figurent dans la bibliographie. Tout renseignement complémentaire peut être demandé à Cl. JARDIN, rue du Léomont, à Villers-les-Nancy (Meurthe-et-Moselle).

(b) Les titres des principaux périodiques, précédés d'un astérisque *, ont été très abrégés.

Lep. Briefs : Leprosy Briefs (Carville, Louisiane).
* *Lep. India : Leprosy in India* (Delhi).
* *Lep. Rev. : Leprosy Review* (London).
Maroc méd. : Maroc médical (Casablanca), en particulier le n° 390 de novembre 1957 (numéro spécial : Lèpre).
Méd. trop. : Médecine tropicale (Marseille).
Mém. Inst. Osw. Cruz : Memorias do Instituto Oswaldo Cruz (Rio-de-Janeiro).
Philipp. J. Sci. : The Philippine Journal of Sciences (Manila).
Prod. pharm. : Produits pharmaceutiques (Paris).
Publ. Hlth. Rep. : Public Health Reports (Washington D.C.).
* *R.B.A. : Revue internationale de botanique appliquée et d'agriculture tropicale* (Paris).
Rev. bras. leprol. : Revista brasileira de leprologia (São Paulo).
Rev. Col. Méd. Chir. : Revue Coloniale de Médecine et de Chirurgie (Paris).
* *T.D.B. : Tropical Diseases Bulletin* (London), 1920-1960.
Thérapie : Thérapie (Paris) et en particulier le n° 4 *bis* du tome 6 (1951) (numéro spécial : Chimiothérapie de la lèpre).

QUELQUES GÉNÉRALITÉS SUR LA LÈPRE

La *lèpre* ou *maladie de Hansen* est « une maladie infectieuse généralisée, caractérisée par des lésions chroniques polymorphes, prédominant au niveau de la peau, des muqueuses et des nerfs périphériques, évoluant par poussées aiguës ou subaiguës irrégulières, et au sein desquelles on rencontre, dans les cellules du mésenchyme, des bacilles acido-alcoolo-résistants décrits par A. HANSEN » (H. COLLOMB). La lèpre est une affection spectaculaire entre toutes par les mutilations qu'elle entraîne.

Les estimations mondiales (O.M.S.) sont de l'ordre de 12 millions de lépreux.

Quelques anciens termes usités pour désigner la lèpre : Kushta, éléphantiasis, vitiligo, ladrerie, mal de Saint-Ladre ou de Saint-Lazare, léontiasis.

Classification de la lèpre.

Le Congrès International de Madrid (1953) a classé la lèpre en deux types polaires et deux groupes :

1) type *tuberculoïde* (T). Cette forme de lèpre, dite « bénigne », est paucibacillaire (bacilles rares) et se caractérise par des lésions cutanées en forme de taches (macules) nettement circonscrites, bordées de petits tubercules (voir photo I). La réaction de Mitsuda est positive ; c'est une forme « allergique » ou « hyperergique ». L'atteinte des troncs nerveux périphériques peut donner lieu à de sérieuses difformités et invalidités.

   Du point de vue épidémiologique c'est une lèpre « fermée », peu contagieuse. La forme tuberculoïde correspond à l'ancienne forme *anesthésique, maculo-anesthésique* ou *neurale*.

2) type *lépromateux* (L). Cette forme maligne, fortement bacillifère, présente des lésions cutanées plus ou moins infiltrées : nodules (lépromes), nappes lépromateuses, ou seulement lésions maculeuses. Les cas avancés ont une atteinte des troncs nerveux, avec séquelles. Le nez en lorgnette, le faciès léonin sont caractéristiques de cette forme (voir photo II). La réaction de Mitsuda est négative (forme « anergique »).

   Du point de vue épidémiologique c'est une lèpre « ouverte », contagieuse. On l'appelait autrefois lèpre *nodulaire*, ou *cutanée*, ou *tubéreuse*.

   Les deux groupes suivants permettent de classer les lésions moins définies ; ce sont :

3) le groupe *indifférencié* ou *indéterminé* (I), qui comprend les formes bénignes instables avec lésions maculaires planes. Les bacilles sont rares. La réaction de Mitsuda est négative ou faiblement positive. La lèpre indifférenciée s'oriente généralement vers les types L ou T.

4) le groupe « *borderline* » ou « *dimorphe* » ou « *frontière* » (B) ou (F), qui comprend les formes d'évolution de la forme T vers la forme L. Les bacilles sont nombreux. La réaction de Mitsuda est généralement négative.

Par « *réaction lépreuse* » (R.L.) on entend des phases de réactivation, des phénomènes aigus qui concernent tous les types de lèpre. Dans ce texte il s'agira surtout de la réaction lépreuse classique du lépromateux caractérisée par de la fièvre, une turgescence et un engorgement des nodules, de l'œdème. L'*érythème noueux lépreux* (E.N.L.) est une forme de réaction lépromateuse (panniculite lépreuse). La R.L. tuberculoïde et la lèpre tuberculoïde réactionnelle sont des stades de transition brusques de la forme tuberculoïde.

La *réaction de Mitsuda* ou intradermo-réaction à la lépromine est pratiquée au moyen d'une émulsion de lépromes additionnée de phénol et stérilisée par chauffage. L'injection intradermique de lépromine produit chez un certain nombre de lépreux une réaction érythémateuse précoce, dès les premiers jours (réaction de Fernandez). Celle-ci s'éteint rapidement chez les malades léproma-

(1) LEPRE TUBERCULOIDE

(II) LEPRE LEPROMATEUSE

teux. Au contraire la réaction s'amplifie pour atteindre un maximum, à la troisième semaine, chez les malades tuberculoïdes (réaction de Mitsuda positive).

Le *traitement de la lèpre* est toujours de longue durée (trois années au moins). Il n'est pas rare de rencontrer des lépreux traités depuis quinze ans.

On englobe généralement sous le nom de « *chaulmoogriques* » les différentes huiles de chaulmoogra et leurs dérivés.

Bacille de Hansen et germes voisins : BERGEY a divisé les *Actinomycétales* en trois familles :

I) Mycobacteriaceae,

II) Actinomycetaceae,

III) Streptomycetaceae.

I) Mycobacteriaceae CHESTER. Cette famille comprend un seul genre, *Mycobacterium.*

Les principales espèces citées sont :

Mycobacterium tuberculosis (var. *hominis*), agent de la tuberculose humaine.

Myc. avium, agent de la tuberculose aviaire.

Myc. paratuberculosis (bacille de Johne), agent de l'entérite pseudo-tuberculeuse des bovidés.

Myc. leprae, bacille de la lèpre humaine, ou bacille de Hansen, ou bacille lépreux. Dans la forme lépromateuse, les mycobactéries sont souvent unies par une substance alcoolo-acido-résistante, la *glée,* et forment des *globies* (ou globi).

Myc. lepraemurium, bacille de la « lèpre » murine ou bacille de Stéfansky, ne doit pas être confondu avec son voisin, le bacille de Hansen. Son comportement en thérapeutique est très différent de celui du bacille lépreux.

Myc. phlei, bacille de la fléole ou bacille de Timothée.

II) Actinomycetaceae BUCHANAN. Cette famille comprend les genres :

— *Nocardia,* avec notamment les espèces *N. asteroides* et *N. madurae,*

— et *Actinomyces.*

III) Streptomycetaceae WAKSMAN. Cette famille comprend les genres :

— *Streptomyces*

— et *Micronospora.*

INTRODUCTION

« Chacun passe son temps à écrire des choses que les autres n'ont pas le temps de lire. »

L. ROGER.

« La réunion judicieuse de documents et leur examen attentif ne sont jamais du temps perdu, mais le moyen d'épargner des mois et des années parfois de travail inutile. »

M. MACHEBŒUF.

Un demi-siècle après EHRLICH, la chimiothérapie expérimentale de la maladie de Hansen est encore à la recherche de ses bases. Maladie « pas comme les autres », décevante pour le thérapeute qui n'en voit pas la fin, énigmatique pour le biologiste, la lèpre est attirante aussi par l'horreur et le secret que, souvent encore, elle évoque.

Jusqu'à présent, il faut bien le dire, en matière de chimiothérapie antilépreuse, c'est l'empirisme surtout qui a régné. Devant l'impossibilité de cultiver le bacille de Hansen et de provoquer avec ce germe des infections expérimentales chez les animaux de laboratoire, s'est créé un courant d'essais, de tâtonnements mettant en vedette une multiplicité de substances ayant des origines très diverses.

L'empirisme n'est pas tellement éloigné de la méthode scientifique, puisqu'il est fondé sur l'observation. Le recueil de données empiriques permet de pallier dans une certaine mesure le défaut de méthode expérimentale. Il faut admirer le premier observateur génial qui entrevit les propriétés fébrifuges du quinquina, disait LAUNOY : la découverte de la quinine est issue de l'empirisme.

La sélection des substances susceptibles d'être utilisées contre la lèpre est très limitée. Aussi, depuis quelques années, les médicaments antilépreux ont-ils été recherchés systématiquement parmi les tuberculostatiques et, d'une façon plus générale, parmi les corps actifs sur les mycobactéries cultivables et inoculables. Dans ce domaine, l'infection murine due au bacille de Stéfansky n'a pas permis jusqu'à présent de découvrir un seul médicament nouveau. Par son traitement, la « lèpre » du rat se distingue assez nettement de la lèpre humaine : ces deux affections voisines, sinon parentes, réagissent en effet très différemment aux agents thérapeutiques. La recherche actuelle tend plutôt à s'orienter vers les médicaments antifongiques parmi lesquels ont été découverts plusieurs antilépreux de valeur.

L'importance accordée ici à chaque médicament est fonction de l'intérêt que celui-ci a suscité dans le traitement de la lèpre. Ses aspects les moins connus seront développés tandis qu'une place plus restreinte sera réservée aux connaissances bien établies, et notamment à celles qui ne concernent pas directement la maladie de Hansen (tuberculose expérimentale par exemple). Ce travail est destiné à compléter les études

faites sur la chimiothérapie des maladies mycobactériennes et à les adapter plus particulièrement à la lèpre. Il a été limité à la thérapeutique générale ; le problème des traitements symptomatiques et des traitements spéciaux qui concernent les manifestations secondaires de la lèpre (troubles trophiques, réaction lépreuse, névrite, anémie, affections de l'œil, etc...) ne sera pas abordé.

En dehors des substances dont l'activité antilépreuse est généralement reconnue (sulfones, chaulmoogra, thiourées substituées), il existe des corps chimiques (sulfamides, antibiotiques...) dont l'action n'est pas négligeable. Il existe aussi un grand nombre de plantes réputées antilépreuses et dont l'étude n'a jamais été faite. L'énumération des thériaques passées et présentes peut prêter à sourire ; et cependant une expérimentation récente faite en Chine montrait que l'une d'elles, qui ne contient pas moins de trente plantes, serait très active sur le processus de la maladie, sur la multiplication des bacilles et sur les altérations histopathologiques.

L'étude des thérapeutiques conduit à mettre en relief quelques problèmes particuliers : la structure des molécules et leurs propriétés physico-chimiques en relation avec leur activité, l'action de certaines substances sur les systemes de défense de l'organisme. Les problèmes d'étiologie et de nutrition, de thérapeutique et de diététique étant étroitement liés, il est également utile d'envisager les relations entre la lèpre et les aliments.

La thérapeutique de la lèpre s'écarte, dans une certaine mesure, de la chimiothérapie expérimentale. Ce qui a été établi pour la tuberculose animale ou pour la « lèpre » murine, par exemple, ne peut être appliqué à la lèpre humaine sans une extrême prudence. Aussi le doute et le conditionnel ont-ils dominé l'esprit de ce travail. C'est l'ensemble des appréciations relatives à l'amélioration des malades qui permet de juger l'activité antilépreuse d'un médicament. Encore est-il nécessaire de faire abstraction des régressions spontanées, des effets psychophysiologiques et des différentes sources d'erreur inhérentes à la thérapeutique antilépreuse.

Quelques points étroitement liés à la thérapeutique expérimentale de la lèpre, tels que la préparation de bacilles purifiés, l'identification des acides de la série chaulmoogrique, ont été abordés ; la nécessité de les sérier selon leur degré d'urgence, la difficulté d'en approfondir un seul autrement que « par la bande », peuvent justifier un manque apparent d'homogénéité dans le choix des sujets traités.

Une place importante, dans laquelle s'inscrit une contribution personnelle, est réservée à la préparation et à l'étude des médicaments-retard. Le développement de la médecine sociale dans les zones d'endémie lépreuse est en effet si réduit qu'à l'heure actuelle le traitement collectif à rythme espacé, pratiqué le plus souvent par des équipes d'infirmiers, est la méthode de choix qui permet de soigner efficacement le plus grand nombre de malades avec des moyens limités.

PREMIÈRE PARTIE

THÉRAPEUTIQUE EXPÉRIMENTALE DE LA LÈPRE

PREMIÈRE PARTIE

THÉRAPEUTIQUE EXPÉRIMENTALE DE LA LÈPRE
SÉLECTION DES MÉDICAMENTS

METHODES D'ETUDE

« *Cette maladie énigmatique...* »

A. HANSEN.

« *Segregation is a two-edged sword. It isolates the patient from the public ; it also segregates the scientists and the physician from the tools and experiences which make his work more fruitful.* »

J.H. HANKS.

La thérapeutique expérimentale de la lèpre a davantage suivi l'empirisme que les méthodes rigoureuses ; elle constitue un problème qui évolue ; il semble qu'une solution acceptable soit actuellement envisagée (XXI) (XXVI *d*).

I. — ETUDE EXPERIMENTALE AU LABORATOIRE

Il n'est pas possible, actuellement, d'appliquer à la lèpre la méthode classique qui consiste à sélectionner des composés actifs,

a) *In vitro* sur des cultures de l'agent pathogène ;

b) *In vivo* sur la maladie expérimentale d'un animal.

a) Cultures - Essais in vitro

Mycobacterium leprae, considéré depuis HANSEN comme agent pathogène de la lèpre, ne peut être cultivé avec certitude. On ne peut nier ni affirmer *a priori* que des cultures de ce bacille aient été obtenues (XLVII) (104). Les difficultés tiendraient en particulier à la contamination fréquente des milieux par d'autres bacilles du genre paratuberculeux ; la croissance de ces bacilles a souvent fait croire à la réussite des essais (4). Aussi toute littérature relative à *Mycobacterium leprae* de culture (XLVII) doit-elle être regardée avec circonspection.

Trois tests principaux ont été proposés pour l'identification des bacilles cultivés : celui de Metalnikoff-Toumanoff sur la mite des abeilles (digestion lente des bacilles lépreux) (21), l'injection intradermique d'émulsion de bacilles chez des sujets lépreux (test de Mitsuda fait avec des bacilles de culture) (HAYASHI : 85), et la coloration au Noir Soudan qui permet de différencier le bacille de Hansen des germes voisins (24).

Le bacille de la lèpre — et il en existe peut-être différentes souches suggère Rees (28) — n'est pas la seule mycobactérie « non cultivable » : le bacille de Stéfansky, des bacilles tuberculeux humains isolés à partir de tissus cutanés ou de résections de lésions pulmonaires, des bacilles trouvés chez des bovins et des ovins atteints d'entérite chronique pseudo-tuberculeuse bovine ne se multiplient pas en milieu de culture. On espère actuellement que les études biologiques et métaboliques de ces différents germes permettront d'éclaircir ce mystère (115). Des mesures faites sous microscope électronique ont montré tout récemment que le bacille de Stéfansky pouvait s'allonger en milieu synthétique, sans toutefois se multiplier (3).

Cultures de tissus - Cultures de cellules

A la suite d'études métaboliques sur des cultures de tissus (capacité respiratoire) Gray et Hanks (35) (48) ont montré que l'agent pathogène de la « lèpre » murine était sensible à l'action toxique du sérum de rat et, d'une manière générale, à l'anaérobiose, à des inhibiteurs extra-cellulaires ; ces auteurs expliquent ainsi l'impossibilité d'obtenir des cultures de ce bacille (48).

Suter (101) a observé, sur différentes souches de bacilles tuberculeux, que la multiplication avait lieu à l'intérieur des macrophages ; ces macrophages auraient un rôle important dans l'immunité contre la tuberculose.

Hanks (44) a essayé d'extrapoler à l'infection murine, et même à la lèpre humaine les données de Suter : ici également la multiplication des bacilles se fait normalement à l'intérieur des macrophages. Ces macrophages sont considérés comme un état particulier de cellules variées : histiocytes, monocytes, fibroblastes, cellules endothéliales, musculaires ; on peut obtenir expérimentalement les macrophages à partir de ces cellules (29). Hanks a montré (45), à partir de cultures de tissus et de cellules, que les bacilles lépreux intracellulaires se répartissaient dans les cellules-filles des macrophages au moment où ceux-ci se divisaient. Ces bacilles, ensuite, *paraissaient* s'y multiplier. D'autres auteurs, ayant mis en présence des bacilles lépreux et des cellules humaines du système réticulo-endothélial, ont observé en quelques jours une phagocytose, mais pas de multiplication (87) (74) (6) (96). Rees a obtenu des multiplications, limitées toutefois à une ou deux générations (90). Il est raisonnable de penser que la culture de tissus (tissus néoplasiques en particulier ? [99 *bis*]) permettra de cultiver le bacille de Hansen (90) (5 *bis*) (60 *ter*) (88 *bis*) ; les premiers résultats permettent déjà d'envisager, comme sur le bacille tuberculeux (62), l'appréciation de l'action intracellulaire des médicaments, plus rapidement qu'avec les essais cliniques (115).

Hanks a noté cependant que les caractéristiques biochimiques et enzymatiques des bactéries intracellulaires de culture étaient différentes de celles des bactéries vivant chez l'animal (46).

Cytologie

De rares expériences, qu'il est difficile de standardiser et de rendre quantitatives, ont été faites avec le chaulmoogra (64) (65) : Manalang mettait en présence de différentes préparations chaulmoogriques des

ganglions lymphatiques prélevés sur un lépreux décédé ; l'examen des bacilles était fait après un délai de vingt-cinq à trente-huit semaines. On notait à la fois la disparition des bacilles et les modifications de leurs caractères morphologiques, l'acido-résistance en particulier.

Les essais récents de détermination de viabilité, de pouvoir infectant des bacilles murins ont échoué ; basés sur la capacité de transfert d'hydrogène de ces bacilles (réduction des dérivés du tétrazole), ces essais auraient pu servir éventuellement à des études de chimiothérapie (Hanks [46]).

A Tokyo, Hanks (46) a montré l'intérêt d'un test cytologique utilisable : les affinités tinctoriales du bacille de Hansen sont modifiées par la sulfonothérapie ; ainsi, chez les malades traités, on découvre des bacilles susceptibles de prendre le violet cristallisé alors que *Myc. leprae* non altéré est imperméable à ce colorant.

b) Inoculation de la lèpre aux animaux

Mycobactéries voisines (a)

Depuis Danielssen (1844) jusqu'à ces dernières années, les différents essais de transmission expérimentale de la lèpre à l'homme semblent avoir échoué (XLVII).

A partir de 1880 ont été faites de nombreuses tentatives de transmission de la lèpre humaine aux animaux : cobayes, lapins, souris, rats, singes, pigeons, grenouilles, par inoculation dans la chambre antérieure de l'œil, la peau, les muqueuses, les organes internes (XLVII). Si, parfois, quelque succès apparent fut observé (20) (23) (38) (95) (99), l'infection expérimentale était suffisamment différente de l'infection humaine pour que la lèpre fût considérée comme non transmissible à l'animal. Récemment, ce problème semble avoir progressé à la suite de travaux sur les facteurs qui s'opposent à la transmission (inhibiteurs extracellulaires de Hanks et Gray) (47) et sur ceux qui sont susceptibles de la favoriser : cortisone (10), antihistaminiques (57), irradiation (7), facteurs de diffusion (hyaluronidase [111]), régime alimentaire (89) (6) (6 *bis*). Ont été notamment retenus comme éléments favorables : la combinaison cortisone-irradiation (7), ou encore la suramin (89), cette substance favorisant l'infection à bacilles de Stéfansky. D'autres facteurs interviennent dans la transmission. Ce sont surtout l'adaptation, la résistance acquise par l'animal après l'inoculation, mais aussi les débris cellulaires qui accompagnent les bacilles injectés. Il est donc nécessaire d'employer des bacilles libres, et à doses modérées (42) (15) (17) (Annexe X). S'il est possible de reproduire les récentes infections expérimentales à bacilles humains obtenues chez le hamster (17) (7), chez le rat (6) (77) et chez la souris (15) (96 *bis*). des progrès importants auront été réalisés. L'étude des principaux problèmes qui concernent la maladie de Hansen et en particulier sa pathogénie, son immunologie, la sélection des médicaments antilépreux, sont plus ou moins étroitement liés à la lèpre expérimentale.

(a) Voir aussi : R.W. Riddell : « The acid-fast bacteria », in Cochrane (*XXVI d*).

BACILLE DE STÉFANSKY ET « LÈPRE » MURINE

Cette infection spontanée du rat, découverte par G. DEAN (XLVII) et décrite par STÉFANSKY en 1903 est assez bien connue, surtout depuis les travaux de MARCHOUX. Elle offre à la fois de grandes analogies et de grandes différences avec la lèpre humaine. L'agent pathogène, *Mycobacterium leprae murium* ou bacille de Stéfansky est acido-alcoolo-résistant et contient des substances de nature lipoïdique. Toutefois les bacilles de Stéfansky ne sont pas, comme les bacilles de Hansen, orientés en « paquets de cigares », mais au contraire, disséminés en « paquets d'épingles » (LXXX *bis*) ; ils ne forment pas de globies. Du point de vue clinique, ils provoquent chez le rat des adénopathies, des nodules, mais pas de lésions maculaires. Comme le bacille humain, le bacille murin se propage par les histiocytes, le long des vaisseaux sanguins, le long des faisceaux nerveux et, probablement, par la lymphe (66). Mais le bacille de Stéfansky ne présente pas d'affinité pour le mucus nasal, les surrénales, les testicules et le tissu nerveux (102) ; injecté sous forme de suspension intradermique, il ne provoque pas, chez le rat, de réaction de type Mitsuda (LXXX *bis*).

Le bacille de la « lèpre » murine prolifère seulement dans le tissu mésenchymateux du mésoderme (106), alors que le bacille de Hansen croît aussi bien dans les cellules de l'ectoderme (80). Myc. lepræ et Myc. lepræ murium ont une vie intracellulaire qui les protège des inhibiteurs (44) ; on les trouve, l'un comme l'autre, dans les macrophages ; dans les deux maladies, on observe la présence de cellules géantes (102). Considérée du point de vue de l'allergie, la « lèpre » murine pourrait être nommée de préférence « paratuberculose » selon CHAUSSINAND (22), car le bacille de Stéfansky semble plus proche des bacilles tuberculeux et paratuberculeux que du bacille lépreux.

Si la transmission de l'infection murine à l'animal (rat, souris, hamster) est possible, sa culture, comme celle du bacille de Hansen, est difficile. Elle pourrait être obtenue, toutefois, sur la membrane chorio-allantoïdienne de l'œuf de poule (69). Différentes techniques ont été proposées pour le développement et même la multiplication des bacilles murins en cultures de tissus (45) (42) (113) (91) (33) (53). REES a pu observer des bacilles *in vitro*, sur des macrophages, pendant plus de deux mois (89). L'un des points importants est d'obtenir des bacilles extracellulaires : on a recours en général à la digestion trypsique (55) (79) ; la digestion par la papaïne a été envisagée (Annexe X).

Les différentes techniques proposées pour l'infection murine expérimentale (4) (39) (13) (54) (40) (81) tendent actuellement à évoluer vers une normalisation, condition nécessaire à la reproductibilité des essais : choix des races d'animaux et des souches bactériennes (99) (103) (58), prélèvement et traitement des bacilles (103) (43), quantité d'inoculum (41) (81), voie d'inoculation qui peut être sous-cutanée, transcrânienne, intrapéritonéale, intracornéale ou intratesticulaire (103) (13) (61) (73) (78) (15) (53 *bis*). Les essais de traitement peuvent être préventifs ou curatifs. Pour comparer l'activité des médicaments, il est nécessaire d'avoir recours à des techniques précises : mode d'administration, durée du traitement (103) (73) (36), période d'observation et mode d'évaluation de l'efficacité (103) (81). Selon NISHIMURA et MASUDA (82), les rats doivent être préférés aux souris car ils répondent mieux à la chimiothérapie.

Ces méthodes servent à étudier d'une part les médicaments classiques et d'autre part les variants chimiorésistants (Bushby : XXVI *d*).

Mais les médicaments sélectionnés ainsi ne constituent qu'un guide théorique. Actifs contre l'infection murine, ils ne le sont pas, *a priori*, contre la lèpre humaine (80). Considérée pendant un certain temps comme « banc d'essai » de la chimiothérapie antihansénienne, la maladie du rat a déçu les expérimentateurs : ainsi l'*isoniazide*, médicament majeur de l'infection murine, est pratiquement inactif dans la lèpre humaine (75). Il en est de même, à peu de chose près, pour la streptomycine (108). Inversement, les antilépreux tels que : sulfones, Tb I, diphénylthiourées, chaulmoogra agissent peu ou n'agissent pas sur le développement de l'infection murine. En examinant le spectre de réponse du bacille de Stéfansky aux médicaments (cf. : ci-après), on voit aisément qu'il est situé au même niveau que celui du bacille tuberculeux, tout en étant beaucoup moins étalé. Nishimura (80) trouve à ce fait une explication : les processus métaboliques du bacille tuberculeux sont les plus complexes, donc plus faciles à atteindre à différents niveaux. Cet auteur ne désespère pas de trouver une drogue efficace sur les deux « lèpres », qui servirait de base pour les recherches sur le mécanisme d'action.

Bacille de Johne :

Le bacille de Johne, agent de l'entérite chronique pseudotuberculeuse des bovidés (« Johne's disease »), offre, lui aussi, une certaine ressemblance avec le bacille lépreux : acido-résistance, difficultés de culture, vie intracellulaire. La maladie de Johne a pu être reproduite au laboratoire chez le lapin (88). Les souches de *Mycobacterium Johnei* semblent résistantes à certains médicaments tuberculostatiques : I.N.H., P.A.S., sulfones, ainsi qu'au sulfathiazol, à la pénicilline, au chloramphenicol ; mais elles seraient sensibles à l'action de la streptomycine (97).

Commensaux du bacille de Hansen :

Mycobacterium Marianum, isolé par sœur Marie Suzanne à partir d'une biopsie de lèpre, étudié par Penso, Noel et Blanc (8) (85), présente quelques analogies avec le bacille lépreux. D'autre part, cette mycobactérie est cultivable et inoculable au rat blanc. Sa réponse aux médicaments est encore mal connue ; elle est sensible *in vitro* à la streptomycine, à la pénicilline, à la viomycine, au P.A.S., au Cetavlon, au Désogène. Le Tb I et le chaulmoograte de potassium montrent une certaine activité inhibitrice sur sa croissance, alors que l'I.N.H. et la D.D.S. semblent presque inactifs (12).

La « souche A.R.L. » isolée en 1950 par Terni et Signorini à partir de tissus lépreux humains provoquerait chez le rat des lésions semblables à celles de la lèpre humaine. Cette mycobactérie paraît plus sensible que Mycobacterium Marianum à l'action de l'I.N.H., du Tb I, de la D.D.S. (12).

Les souches de Kedrowsky, de Vaudremer, de Walker et Sweeney, considérées autrefois comme des formes cultivables de Mycobacterium lepræ, ont servi, avant l'apparition des sulfones, à éprouver l'activité de toute une longue série de dérivés chaulmoogriques. L'intérêt porté à ces germes est devenu à peu près nul quand on sut que leurs propriétés étaient sensiblement différentes de celles du bacille lépreux. Il n'est pas

impossible, toutefois, que certains d'entre eux aient des métabolismes voisins de ceux du bacille de la lèpre et présentent de ce fait une réponse analogue à la chimiothérapie.

On admet généralement que la présence de bacilles commensaux acido-résistants n'est pas rare dans les tissus lépreux et que les cultures obtenues à différentes reprises appartiennent à un groupe de mycobactéries encore mal connues. Il est encore possible, ajoutent Penso et ses collaborateurs (85), que ces bacilles aient un rôle dans la pathogénie de la maladie hansénienne. Certains d'entre eux se développent en formant des filaments mycéliens (59) (98) (1) (1 *bis*) (83), tel cet « Actinomyces lepromatis » de Souza Araujo. Si ces germes ne sont pas des bacilles lépreux, il n'en demeure pas moins que la taxinomie les situe dans un groupe dont les caractères sont proches à la fois des bactéries acido-résistantes et de certains « champignons inférieurs ». Ainsi S. Americano Freire (1) a isolé chez un lépromateux une « pseudo-levure » qui existerait dans les tissus atteints, à côté du bacille lépreux et en proportion inverse ; d'après cet auteur, ce germe serait responsable des lésions de la lèpre tuberculoïde. Contrairement au bacille lépreux, cette « pseudo-levure » serait stimulée par la D.D.S. et son développement serait à l'origine des aggravations observées en cours de traitement.

Des observations de ce genre montrent combien le problème de la chimiothérapie expérimentale de la lèpre est complexe. L'étude des germes associés au bacille de Hansen peut présenter un intérêt pour les thérapeutiques futures ; on sait déjà que plusieurs médicaments, tels que la D.D.S. et certains dérivés de la diphénylthiourée, ont une activité à la fois antimicrobienne et antifongique.

c) Médicaments de la tuberculose

Devant les nombreuses difficultés rencontrées dans l'expérimentation sur le bacille lépreux, il a été fait appel systématiquement aux médicaments actifs sur une autre maladie mycobactérienne, la tuberculose. C'est par la voie du bacille tuberculeux qu'a été découverte l'activité « léprostatique » (b) des sulfones, des thiosemicarbazones, des thiourées substituées. Mais, en règle générale, les médicaments qui ont trouvé une application classique dans le traitement de la lèpre n'ont fait qu'une apparition brève dans le traitement de la tuberculose. En revanche, les médicaments actuels de la tuberculose : streptomycine, I.N.H., P.A.S., se sont révélés à peu près sans intérêt dans la lèpre. Quoi qu'il en soit, la lèpre humaine peut bénéficier de la sélection des médicaments actifs dans la tuberculose expérimentale, mais c'est peut-être parmi les moins actifs d'entre eux que l'on risque de découvrir une substance léprostatique de haute activité. Or, jusqu'à présent, parmi les milliers de drogues expérimentées sur le bacille de la tuberculose, on n'a pratiquement retenu que les tuberculostatiques de valeur pour la thérapeutique expérimentale de la lèpre.

(b) « *léprostatique* » : sert à désigner, par analogie avec l'adjectif « tuberculostatique », une substance dont l'activité bactériostatique expérimentale est démontrée et qui, probablement par inhibition de la division microbienne, fait baisser l'indice bactériologique du lépromateux.

d) Antilépreux et antifongiques

D'après de nombreux travaux, parmi lesquels il faut citer en première ligne ceux de Metchnikoff, le « bacille de Hansen » n'est pas à proprement parler une bactérie, mais une mycobactérie, c'est-à-dire un micro-organisme qui confine aux champignons (XLVII). En effet le bacille tuberculeux, comme les Actinomycètes, croît souvent sous forme de filaments avec des ramifications, ressemblant aux champignons ; Paldrock avait remarqué que le bacille lépreux pouvait aussi avoir des ramifications (XLVII). En 1937, Kedrowsky (59) rattachait les bacilles lépreux et tuberculeux aux champignons. En 1939, R.-L. Mayer (71), se basant sur les données morphologiques de la taxinomie, se demandait s'il existait une certaine parenté botanique entre mycobactéries et champignons, et s'il n'était pas possible de trouver une relation chimiothérapique entre les Mycobactériacées et leurs « cousines germaines », les Actinomycétacées. Buu-Hoi ensuite (XXII *b*) se basait sur des arguments scientifiques solides pour faire du bacille de Hansen un parent proche de ces mêmes champignons en l'éloignant quelque peu du bacille tuberculeux.

Dans la classification de Bergey, les familles proches des Mycobacteriaceæ sont au nombre de deux : Actinomycetaceæ, qui comprend les genres Nocardia et Actinomyces, et Streptomycetaceæ, avec les genres Micronospora et Streptomyces (Mayer) (72).

Une relation thérapeutique de base a été mise en évidence depuis quelques années : c'est l'activité *in vitro* de la sulfone-mère, antilépreux de grande valeur, sur Nocardia brasiliensis et sur Streptomyces Maduræ, à faible concentration (Mariat [67]). Cette même sulfone se montrait toutefois peu active sur les souches de Streptomyces Pelletieri, de Streptomyces somaliensis et de Nocardia asteroides. On peut, à partir d'Actinomycètes aérobies pathogènes, obtenir des cultures utilisables pour la chimiothérapie expérimentale. Pour l'étude *in vivo* de la nocardiose animale, Brzin et Lenart (9) ont proposé l'infection de la souris blanche par inoculation intrapéritonéale de *Nocardia* : l'inoculum est additionné de gélose, protecteur contre la phagocytose.

Activité antimycobactérienne et antifongique.

D'autres médicaments des maladies à bacilles acido-résistants présentent des propriétés antifongiques. Le schéma (I) montre *grosso modo* l'activité de ces différentes substances, aux doses thérapeutiques, *in vivo*, sur les principaux micro-organismes voisins du bacille lépreux. Ce tableau est inspiré principalement des données de Mayer, de Buu-Hoi et de Bushby ; il n'est pas absolument rigoureux, car les résultats peuvent varier sensiblement, surtout selon les méthodes expérimentales choisies.

D'après le schéma (I), si ces micro-organismes pathogènes étaient classés selon leurs réponses aux médicaments, le bacille de Hansen se situerait à mi-chemin entre les Actinomycètes et Streptomycètes d'une part, et le bacille tuberculeux d'autre part. Au contraire, le bacille de Stéfansky serait situé au même niveau que le bacille tuberculeux, mais avec un éventail de substances antagonistes nettement plus limité ; son métabolisme assez élémentaire serait difficile à perturber (Nishimura [80]).

	P. A. S.	Streptomycine	I. N. H.	Cyclosérine	Ethylmercaptans	Tb I	Diphénylthiourée	D. D. S.	Chaulmoogra
Bacille de Stefansky.....	±	±	+	+	+	±	±	±	±
Bacille tuberculeux	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Bacille de Hansen	±	±	±	+	+	+	+	+	+
Actinomycètes, Streptomycètes	O	O	O*	?	?	+	+	+	+

SCHEMA (1) **Activité comparée** in vivo **des médicaments sur certains microorganismes.**

O = activité considérée généralement comme nulle.

± = activité discutée.

\+ = activité faible.

\+ / + = activité certaine.

\+ / + / + = activité importante.

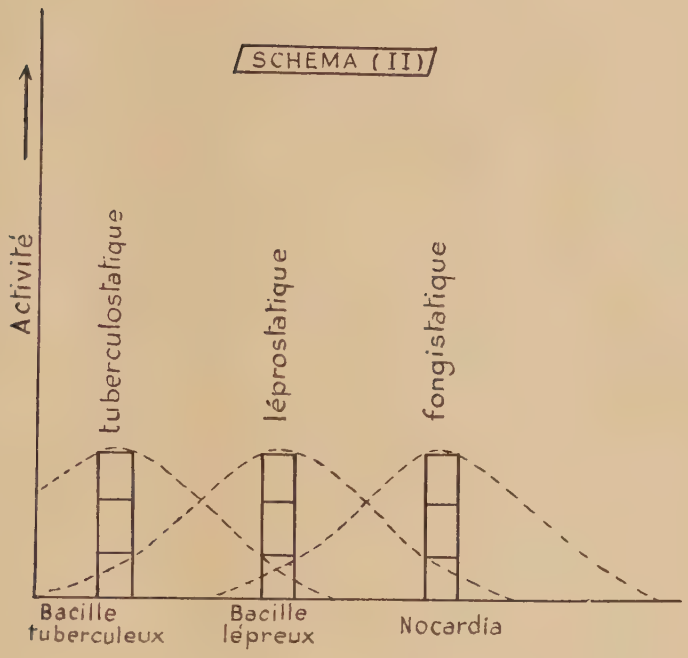
Il découle de tout ceci que :

1° La tuberculose expérimentale, comme il l'a déjà été dit, est *a priori* plus utile que la « lèpre » murine pour la sélection des médicaments de la lèpre humaine ;

2° Parmi les substances antifongiques (actives sur les Nocardia par exemple), certaines peuvent être actives contre la lèpre ;

3° Un médicament X, doué à la fois d'une faible activité tuberculostatique et d'une faible activité fongistatique, peut être sélectionné pour les essais thérapeutiques dans la lèpre : il n'est pas dit que son activité léprostatique soit faible. Cette hypothèse est étayée par la courbe d'activité des sulfones qui s'étend de la tuberculose aux mycétomes en présentant un maximum au niveau de la maladie de Hansen (schéma II).

(*) L'I.N.H. a une certaine activité antifongique, sur **Trichophyton mentagrophytes** (BUU-HOI).



Choix des souches.

Du point de vue biochimique, les relations qui existent entre Mycobactéries et familles voisines sont encore peu connues ; Uesaka (110) a étudié l'utilisation d'acides aminés par différentes souches de Mycobactéries et de Nocardia. Blank *et al.* (68) ont montré que la paroi cellulaire de *Nocardia asteroides* renfermait un polyoside contenant du galactose et un sucre très rare dans la nature, le *d-arabinose* ; le bacille tuberculeux a les mêmes caractéristiques. *Nocardia astéroides* est une espèce à retenir et, comme le fait remarquer Mariat (68), l'aspect de sa culture rappelle celle du bacille tuberculeux. *Nocardia brasiliensis*, souche particulièrement sensible aux sulfones, présente elle aussi un intérêt.

La sélection des médicaments à activité antilépreuse présumée peut être faite, en premier lieu, parmi les substances déjà connues pour leur activité mixte, antituberculeuse et antifongique. Plus spécialement, celles dont l'action sur différentes souches de Nocardia et de Streptomyces a été démontrée semblent *a priori* les plus intéressantes ; certaines de ces souches sont en effet connues comme sensibles, *in vitro*, aux sulfamides et aux sulfones (Drouhet [68]). Les antibiotiques actifs sur certains « champignons inférieurs » dont les caractères sont très éloignés de ceux des mycobactéries semblent de moindre intérêt : ainsi la *griséofulvine*, dont Malacara préconisait l'essai dans la lèpre, est active sur les dermatophytes, mais n'agit pas sur les Nocardia et présente même une activité antibactérienne très faible (2) ; *a priori*, la griséofulvine a peu de chance d'agir sur le bacille de Hansen.

Sélection des médicaments.

La thiosemicarbazone de la vanillalacétone (cf. : chapitre III) douée de propriétés antituberculeuses et antifongiques n'a, malgré tout, montré qu'une faible activité contre la lèpre. Selon Buu-Hoi (11), la chimiothérapie de la lèpre devrait être orientée vers les thiosemicarbazones fortement liposolubles et douées de propriétés fongicides.

Les substances actives sur les mycétomes peuvent être étudiées avec soin : en dehors des sulfones déjà signalées, les Nocardia et Streptomyces responsables des mycétomes sont en général sensibles *in vitro* aux sulfamides (68), à la sulfadiazine en particulier (112). Strauss *et al.* ont noté l'activité intéressante du Myvison, de la N,N Bis (thiocarbamyl) hydrazine, mais aussi de certains antibiotiques tels qu'auréomycine, tifomycine, terramycine, qui présentent peu d'intérêt comme antilépreux. Mais sur les mycétomes fongiques, la *nystatine*, *l'amphotericine B* n'ont pas donné de résultats thérapeutiques (68). Des dérivés de l'acide salicylique, tels que la 2-n-amyloxybenzamide (25), certains *aminostéroïdes* (59 *bis*) réunissent à la fois des propriétés antifongiques et antimycobactériennes. Selon Buu-Hoï *et al.* les esters de l'acide 4-hydroxybenzoïque, tuberculostatiques et fongicides, seraient à essayer.

L'*acide undécylénique* (Sevinon) ne semble pas doué de propriétés antilépreuses (XLVII *a*). L'*acide sorbique*, dont la molécule contient deux doubles liaisons, a des propriétés fongistatiques (5) (109) ; il est toléré actuellement dans l'alimentation (32). Le groupe des substances antifongiques (fongicides et fongistatiques) s'est largement étoffé au cours de ces dernières années et il serait difficile de l'examiner ici en détail ; il comprend des antibiotiques, des produits chimiques mais aussi des essences végétales, origan rouge, lemon-grass, thym rouge, sariette, coriandre, sassafras, cannelle, laurier, chénopode, cumin, aneth, anis (Maruzzella-Lignori [70]) ; il est assez curieux de constater que l'on retrouve certaines de ces espèces, en Chine particulièrement, dans la pharmacopée traditionnelle de la lèpre.

II. — ETUDE CHEZ LE LEPREUX

Les différentes méthodes de laboratoire qui ont été proposées conduisent à sélectionner des substances peu toxiques, antagonistes vis-à-vis de certains micro-organismes, mais dont on ignore l'activité antilépreuse ; seuls les essais thérapeutiques chez les malades permettent d'en déterminer la valeur et, là encore, les difficultés rencontrées sont multiples. C'est avant tout la *lenteur* de la réponse au traitement avec ses conséquences : difficulté d'apprécier, à quelques mois d'intervalle, l'évolution de la maladie, risques d'accumulation de la drogue entraînant toxicité chronique et effets secondaires, absence de test de guérison avec comme corollaire la nécessité de prolonger le traitement pendant une durée non précisée.

Limites de l'expérimentation

Du point de vue scientifique, la mesure de l'activité d'un médicament est valable sur un groupe si l'on prend comme terme de référence un autre groupe identique et non traité.

Cet élément de base est d'autant plus important que, dans la lèpre,

et depuis longtemps, s'est posé le problème des régressions spontanées. Ainsi Welsch (114) attribuait autrefois les améliorations observées non pas au traitement chaulmoogrique, mais à la nourriture : le lépreux vivant en léproserie est généralement mieux alimenté que le lépreux vivant dans son village. Sur cette même question, d'autres expérimentateurs, tel Garzon (34), sont d'un avis contraire. Pour tirer des conclusions statistiquement valables, il importerait donc de conduire les essais chez des malades convenablement choisis et divisés en deux groupes, les uns étant soumis au traitement expérimental, les autres recevant un *placebo* d'apparence identique au médicament : il est nécessaire d'éviter les effets psychiques désastreux chez les malades qui se savent non traités. S'agit-il de régressions spontanées ou d'appréciations subjectives du clinicien ? peu importe, il n'est pas rare d'observer un certain pourcentage d'améliorations dans le groupe de malades soumis au *placebo* (30). Pour diminuer l'importance du facteur personnel d'appréciation on a proposé la méthode du *double incognito* (94) : le médecin et le malade ignorent si le produit employé est présumé actif ou s'il est inerte. Ce système se heurte évidemment à de multiples objections d'ordre moral et légal, et il n'est pas question de le généraliser.

Une autre objection de principe n'est pas sans importance : c'est l'interdiction morale de priver le malade d'un médicament actif (sulfones par exemple), même pendant une courte période au cours de laquelle la maladie pourrait s'aggraver. Réserver d'autre part l'essai des médicaments à des sujets résistant aux thérapeutiques classiques risque de fausser les conclusions. Le choix des malades est important. Davey (*in* XXVI *d*) recommande d'éliminer pour les premiers essais les cas trop avancés ou en mauvais état général ; quant au groupe témoin, il serait fait de malades convenablement choisis et recevant un traitement de routine (sulfones).

a) Méthode.

En Nigeria, on opère en trois étapes (XXVI *d*) :

Une période de trois mois sert à éprouver l'activité du produit sélectionné, chez six malades, tuberculoïdes de préférence ; des contrôles hématologiques et biochimiques (fonction hépatique en particulier [c]) sont pratiqués. Si les résultats sont inférieurs à ceux du groupe témoin (D.D.S.), le produit est considéré comme sans intérêt. Quelques lépromateux en bon état général peuvent servir pendant cette phase initiale, pour les examens bactériologiques. Trois mois suffisent, dit Davey, pour qu'une personne habile détecte des modifications dans le *nombre* ou la *morphologie* des bacilles et puisse dire si les essais doivent être poursuivis.

Dans un deuxième temps, le produit déjà sélectionné est essayé sur un groupe plus important (trente individus environ), comprenant des lépromateux. Les examens de laboratoire, bactériologiques en particulier, sont fréquents ; six mois suffisent pour la détermination de l'activité, douze mois pour la comparaison à court terme avec celle des sulfones. Mais les conclusions définitives demandent au moins deux années d'expérience et de comparaison à long terme avec un groupe témoin traité par la D.D.S.

(c) La fonction rénale n'est pas à négliger.

La troisième période est réservée aux médicaments particulièrement actifs qui devront être essayés sur un plus grand nombre de personnes, des malades externes en particulier (traitements collectifs, associations thérapeutiques...). Cette troisième étape doit permettre de mieux préciser les posologies. L'étude de l'absorption, du métabolisme, de l'accumulation, de l'élimination de la drogue est des plus utiles.

b) Controle objectif de l'activité.

Les examens cliniques répétés, les photographies (noir et couleur) des lésions, prises à intervalles réguliers et dans des conditions reproductibles (distance, angle, éclairage...), sont des éléments utiles ; mais, dit Ridley, les impressions cliniques sont subjectives et les photographies ne sont pas valables pour une analyse statistique (92). Cet auteur propose, dans des conditions techniques bien définies (biopsie, coupe histologique, objectif à immersion normalisé), d'évaluer en trois ou six mois d'intervalle la densité des bacilles sur *plusieurs* biopsies de la façon suivante :

6 +	5 +	4 +	3 +	2 +	1 +
10^3 bacilles par champ	10^2 b/champ	10^1 b/champ	10^0 b/champ	10^{-1} b/champ	10^{-2} b/champ ou 1 bacille p. 100 champs

L'*indice bactériologique*, qui s'exprime en chiffres de 0 à 6 (+) est corrigé en fonction de l'importance de l'infiltration lépreuse au centre de la lésion. Un calcul simple permet, à partir de cet indice, de déterminer le taux d'amélioration pour cent (Appendice III in XXVI *d*).

Mais il est également important de tenir compte, dans les essais thérapeutiques, des modifications morphologiques des bacilles. A Tokyo, Davey (27) a proposé une numération des bacilles classés en quatre groupes : N (normaux), I (se teignant irrégulièrement), C (en cocci), D (en débris). La présence et l'importance des globies sont également notées. Une dizaine de prélèvements (mucus nasal, oreille, peau) analysés séparément sont nécessaires pour chaque examen. La méthode de Davey, de réalisation assez difficile, serait très utile notamment pour les courtes périodes d'essai (1 à 3 mois), dans lesquelles les modifications de l'indice bactériologique sont trop faibles pour être démonstratives.

L'examen des bacilles au microscope électronique (63) (90 *bis*) : gonflement du cytoplasme, état granulaire, permet d'observer les modifications précoces de leur morphologie ; mais l'appareillage nécessaire est encore réservé à de rares laboratoires.

La méthode objective, basée sur les variations de l'indice bactériologique, peut être complétée par des schémas histologiques ; Takashima (101 *bis*) a proposé à Tokyo une présentation graphique de l'état des lésions qui sont classées en quatre groupes :

— Lésions disparues,
— Lésions améliorées,
— Lésions inchangées,
— Lésions aggravées ;

cette méthode a l'avantage d'étendre les essais thérapeutiques aux formes paucibacillaires.

L'étude statistique des résultats cliniques, bactériologiques, anatomo-pathologiques, etc... par le test de STUDENT, par l'analyse des variances, par le χ^2 ou autre méthode, est de toute première utilité pour la sélection des médicaments nouveaux et pour la comparaison des schémas thérapeutiques établis.

c) CONTRÔLE COMPLÉMENTAIRE.

Le test de Mitsuda pratiqué avant et après traitement complète le tableau clinique ; il est rare de le voir devenir positif quand il était négatif au début ; d'ailleurs l'interprétation du virage dans le sens d'une résistance accrue chez le malade est discutée.

Parallèlement à l'amélioration clinique, on observe dans l'ensemble une diminution de la vitesse de sédimentation et, surtout chez le lépromateux, un abaissement du taux d'hémagglutination (réaction de Middlebrook-Dubos) ; ces examens sont utiles, dans la mesure où ils reflètent la sensibilité individuelle des malades et permettent de prévoir leur « réactivité » (60) (60 *bis*).

L'électrophorèse a été proposée comme méthode de contrôle des médications nouvelles (ex. : GUINTO [37]) : sous l'effet du traitement, le taux de γ-globulines, généralement augmenté dans la lèpre, tend à redevenir normal. L'interprétation des résultats fournis par cette méthode non spécifique doit toutefois être prudente (JARDIN - BEYTOUT [56]). Il n'existe pas non plus de *test de guérison* et rien ne permet de garantir actuellement à un malade l'absence de rechutes ; l'immunoélectrophorèse (76) modifiera-t-elle ces conditions ?

L'activité et la parfaite tolérance d'une drogue étant démontrées sur un groupe d'individus après plusieurs années de traitement, il reste à savoir si les résultats seront identiques dans les différentes régions du globe où l'endémie sévit : plusieurs facteurs tels que tolérance individuelle, poids corporel, race, mode de vie, forme de lèpre varient sensiblement selon la situation géographique des malades. Ainsi le « *Leonard Wood Memorial* » a entrepris en 1952 un grand travail de contrôle sur les sulfones et autres médicaments antilépreux (DOULL *et al.* [31]) : des normes sont fixées à l'avance pour la méthode de sélection des lépreux, leur répartition en groupes thérapeutiques, l'interprétation des modifications cliniques et bactériologiques. Ces études, faites jusqu'à présent sur le type lépromateux, doivent être étendues au type tuberculoïde (107). Leur grande valeur réside principalement dans le fait qu'elles sont pratiquées simultanément au Japon, en Union Sud-Africaine et aux îles Philippines.

d) TEST INTRADERMIQUE D'ACTIVITÉ.

TISSEUIL, en 1939, a proposé un test rapide d'évaluation de la valeur antilépreuse des médicaments (105). La technique de TISSEUIL consiste à choisir quelques taches tuberculoïdes nettement délimitées et à y pratiquer des injections intradermiques de la substance à essayer. En répétant ces injections tous les huit jours, on peut observer, avec un médicament actif, que la peau reprend peu à peu et en quelques semaines son aspect normal, alors que les taches non traitées demeurent sans modification. TISSEUIL a vérifié de cette façon que les dérivés chaulmoogriques avaient une action très rapide sur les taches hypopigmentées.

Il a été reproché à cette méthode de ne pas rendre compte suffisamment de l'activité spécifique d'un médicament, car des régressions locales nettes peuvent être observées après injection *in situ* de substances du type de la *cortisone* comme l'a montré le Professeur Gay Prieto.

Les injections intradermiques pratiquées au niveau des taches tuberculoïdes ou dans les lépromes ne sont pas d'usage courant pour les médicaments autres que les chaulmoogriques. Herrera, puis Pennec ont essayé la Promin intradermique, avec succès dans l'ensemble ; Colucci et Jacono, Fiol et Manzi ont employé la streptomycine par cette même voie (d).

III. — ACQUISITIONS RECENTES SUR LA BIOCHIMIE DU BACILLE ET DES TISSUS LEPREUX

Des modifications biochimiques tissulaires, souvent importantes dans les formes aiguës de la maladie, peuvent être révélées par l'analyse du sang et des urines. Ainsi de nombreuses recherches ont été faites sur les protéines, lipides, enzymes, l'équilibre ionique, les vitamines, stéroïdes, pigments, etc... ; Sr H. Ross en a donné un aperçu en 1955 au cours d'une étude hématologique du hansénien (93). *A priori*, une connaissance biochimique plus approfondie de la maladie peut faire avancer la recherche thérapeutique. Le bacille étant à l'origine de ces modifications, il importait d'en connaître en premier lieu la composition chimique. Comme il était difficile d'isoler pour l'analyse une quantité suffisante de mycobactéries provenant de tissus lépreux, les premiers chercheurs se sont adressés aux bacilles « de culture ». En consultant la littérature, on voit avec regret que les souches de Duval, de Walker et Sweeney, de Kedrowsky, de Vaudremer, voire même celles de bacilles murins sont englobées souvent sous la même dénomination de « bacille de la lèpre » ; il en résulte une certaine confusion de laquelle peu d'éléments positifs ressortent. Les rares travaux chimiques effectués depuis Unna sur des bacilles lépreux vrais ont été résumés par Villela (112 *bis*) et par Mac Kinley (62 *bis*).

On a pu dire du bacille de Hansen que sa propriété d'être non cultivable et non inoculable permettait son identification. En conséquence, les chercheurs ont dû recourir à des méthodes fines d'analyse pour étudier les métabolismes propres à la lèpre : depuis quelques années, les réactions chimiques faites directement tant sur les coupes de tissus que sur les bacilles lépreux eux-mêmes ont permis une intrusion, encore discrète, dans cette symbiose tissulaire propre à la maladie.

a) Cytochimie

Harada (49) (50) attribue l'acido-résistance du bacille de Hansen à la présence d'un lipide non saturé ou d'un phospholipide et identifie, dans le cytoplasme de cette mycobactérie, de l'acide ribonucléique et un polysaccharide. Cet auteur localise la présence d'acide *désoxyribonucléique* dans les granulations. Chatterjee *et al.* (16) (19) affirment la présence d'acide *désoxyribonucléique* dans le noyau, qui contient également une phosphatase alcaline ; dans le cytoplasme, ces auteurs identifient l'acide ribonucléique, des mucopolysaccharides, des lipides, des

(d) Voir à ce propos chapitre II (D.D.S.) et chapitre IV (Agents chimiques divers).

granulations polaires pouvant être considérées comme des mitochondries et contenant de la *cytochrome - oxydase*. Quant à la membrane du bacille, elle contiendrait mucopolysaccharides et lipides, les uns probablement liés aux autres, et les premiers étant combinés au calcium et au phosphore (14). La glée semble contenir une forme complexe de lipides. S'il est probable que le bacille lépreux contienne des acides gras ramifiés, comme le bacille tuberculeux, la présence de ceux-ci n'est pas encore prouvée.

b) Histochimie

Ni les bacilles ni les lésions lépreuses ne contiennent de granulations de glycogène (49) (84).

LIPIDES :

Lorsque le bacille de Hansen est phagocyté par les histiocytes, il s'ensuit une dégénérescence graisseuse (51). Dans les lésions cutanées de l'infiltration aiguë, la graisse neutre se transformerait en glycérol et acides gras, probablement à la suite de la nécrose cellulaire (52).

La graisse des cellules lépreuses est faite de phospholipides et d'acides gras (100), comme celle des bacilles lépreux. Les cellules spumeuses contiennent des graisses neutres, du glycérol, des acides gras et parfois des stérols (100). Ces lipides seraient libres, ou combinés avec le phosphore et le calcium tant dans les cellules spumeuses que dans les histiocytes et les macrophages (14).

POLYSACCHARIDES :

Les polysaccharides tissulaires sont répartis dans l'épiderme et le sous-épiderme ; dans le derme, on les trouve en abondance dans les zones à forte concentration bacillaire. Les macrophages contiennent des mucopolysaccharides (14). Le rôle des mucopolysaccharides, tant dans les macrophages qu'autour des bacilles, serait de créer une zone fluide favorisant l'osmose, le tropisme macrophages-bacilles, et par voie de conséquence, le parasitisme intracellulaire des bacilles (18). Des mucopolysaccharides et des mucoprotéines ont été caractérisés dans les tissus lépromateux et tuberculoïdes. La teneur en mucopolysaccharides serait en fonction de la destruction du collagène. Ces mucopolysaccharides seraient à l'état de faible polymérisation (mucopolysaccharides acides) dans les zones infiltrées (26).

ENZYMES :

Une *phosphatase alcaline* serait présente dans les fibres nerveuses et les noyaux des cellules diverses du granulome (14), dans les vacuoles des cellules géantes des lésions tuberculoïdes (34 *bis*), ou uniquement dans les parois des capillaires (86). Les cellules épithelioïdes, les cellules géantes, et surtout les cellules de Virchow contiendraient une *phosphatase acide ;* cette enzyme serait bien plus abondante chez les lépromateux que chez les tuberculoïdes. Ont été identifiées aussi une *estérase* non spécifique et une *sulfatase*, cette dernière dans les formes infiltrées (86).

Ces différentes acquisitions, qui nécessitent la mise au point de techniques délicates et discutées, sont encore fragmentaires. L'étude histochimique des tissus nerveux envahis par le bacille et, d'une façon

plus générale, des tissus où celui-ci se localise électivement, n'est pas encore faite. Mais déjà la connaissance des métabolismes, des systèmes enzymatiques notamment, permet d'envisager l'étude de substances antagonistes. D'autres recherches histochimiques, microchimiques, métaboliques, dont la liste est longue, sont poursuivies en parallèle sur le bacille de Stéfansky, sur Mycobacterium Marianum, Myc. Johnei et surtout sur Myc. tuberculosis.

Dans la lèpre, la connaissance de la vie intime du bacille et des tissus, condition majeure du progrès thérapeutique, est très imparfaite et les méthodes classiques de recherche se sont montrées inapplicables. L'étude biochimique de la lèpre et la recherche de médicaments nouveaux feront de plus en plus appel aux méthodes fines : cultures de tissus et de cellules, microchimie, histochimie, immunochimie, microscopie électronique, études métaboliques, emploi des radio-isotopes. Seul le travail d'équipe, qui permet d'associer ces disciplines très spéciales, est susceptible d'apporter dans ce domaine une évolution rapide.

SÉLECTION DES MÉDICAMENTS

BIBLIOGRAPHIE

(1) AMERICANO FREIRE S. : *Arq. Mineiros Leprol.*, 1955, *15*, 141-150 ; *I.J.L.*, 1956, 241. — (1 bis) AMERICANO FREIRE S. : *I.J.L.*, 1956, *24*, 57-63 ; *B.I.P.*, 1957, 3518. — (2) ANONYME : *Prod. pharm.*, 1960, *15*, 73. — (3) D'HART P., VALENTINE R.C. : *Nature*, 1960, *185*, 58-60 ; *T.D.B.*, 1960, 601. — (4) BABLET J. : Acquisitions récentes dans le domaine de la lèpre. *Biologie médicale* (Specia, Paris), 1948, *37*, 49-100. — (5) BAILLOT D'ESTIVAUX L. : *Ann. Falsif.*, 1959, *52*, 149-154. — (5 bis) BAPAT C.V., RANADIVE K.J., KHANOLKAR V.R. : *Indian J. Path. and Bact.*, 1958, *I*, 156-159 ; *I.J.L.*, 1960, 346. — (6) BERGEL M. : *Semana méd.* (B.-Aires), 1957, *111*, 480-487 et 1148-1151 et 1313-1318 ; *I.J.L.*, 1958, 186-187. — (6 bis) BERGEL M. : *Lep. Rev.*, 1959, *30*, 153-158 ; *T.D.B.*, 1959, 1139. — (7) BINFORD C.H. : *Trans. VIIth Congr. Lepr.* (Tokyo), 1958, 59-65 ; *Lab. Invest.*, 1959, *8*, 901-924 ; *I.J.L.*, 1960, 208. — (8) BLANC M. : *Maroc méd.*, 1958, 37, 650-667. — (9) BRZIN B., LENART I. : *Acta Med. Iugosl.*, 1957, *11*, 292-298 ; *Exc. Med., IV*, 12, n° 3, 1959, 198.

(10) BUTTLE G.A.H., D'ARCY P.F., HOWARD E.M. : *Brit. J. Pharmacol. and Chemotherapy*, 1958, *13*, 95-97 ; *T.D.B.*, 1958, 662. — (11) BUU-HOI N.P., XUONG N.D., TIEN N.B. : *J. Org. Chem.*, 1956. *21*, 415-418 ; *B.I.P.* 1956, 3535. — (12) CHAMBON M., POURTOY H. : *Soc. Pharm. Lyon*, 11 mai 1956 ; *A.P.F.*, 1956, 741. — (13) CHANG Y.T. : *I.J.L.*, 1953, *21*, 47-55. — (14) CHATTERJEE K.R. : *Lep. India*, 1958, *30*, 79-82 ; *I.J.L.*, 1959, 298. — (15) CHATTERJEE K.R. : *Trans. VIIth Congr. Lepr.* (Tokyo), 1958, 67-73 ; *I.J.L.*, 1958, *26*, 195-203. — (16) CHATTERJEE K.R., DAS GUPTA B., MUKERJEE N., RAY H.N. : *Bull. Calcutta Sch. Trop. Med.*, 1956, *4*, 18 ; *I.J.L.*, 1956, 367. — (17) CHATTERJEE K.R., MUKERJEE N. : *Bull. Calcutta Sch. Trop. Med.*, 1957, *5*, 157-158 ; *Exc. Med., XIII*, 1959, 13/1, 25, et *Exc. Med., IV*, 1959, 12/3, 197. — (18) CHATTERJEE K.R., RAY H.N., MUKERJEE N. : *Bull. Calcutta Sch. Trop Med.*, 1956, *4*, 73-74 ; *I.J.L.*, 1956, 358. — (19) CHATTERJEE K.R., RAY H.N., MUKERJEE N., UZIR P.K. : *Bull. Calcutta Sch. Trop. Med.*, 1956, *4*, 164-165 ; CHATTERJEE K.R., MUKERJEE N. : *Bull. Calcutta Sch. Trop. Med.*, 1956, *4*, 164-165 ; *I.J.L.*, 1958, 186.

(20) CHAUSSINAND R. : *Ann. I.P.*, 1947, *73*, 677-682. — (21) CHAUSSINAND R. : *Ann. I.P.*, 1947, *73*, 433. — (22) CHAUSSINAND R. : *Bull. Acad. Méd.*, 1948, *132*, 486 ; *B.I.P.*, 1950, 550. — (23) CHAUSSINAND R., BESSE P. : *Rev. Bras. Leprol.*, mars 1951, 4-7 ; *Fontilles*, 1952, 195. — (24) CHAUSSINAND R., VIETTE M. : *Ann. I.P.*, 1955, *89*, 280-289. — (25) COATES L.V. et al. : *J. Pharm. Lond.*, 1957, *9*, 855-863 ; *Prod. pharm.*, 1958, 566. — (26) CONTRERAS F. (Fils), SOTELO C., GOMEZ MENDOZA A. : *Fontilles*, 1959, *4*, 433-444. — (27) DAVEY T.F. : *Trans. VIIth Congr. Leprol.* (Tokyo), 1958, 252-259. — (28) DAVEY T.F. : Some recent chemotherapeutic work in Leprosy. *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 1960, *54*, 199-211. — (29) DELAUNAY A., PELLETIER M., HENON M. : *Prod. pharm.*, 1959, *14*, 67-73.

(30) DOULL J.A. : *I.J.L.*, 1954, *22*, 377-402. — (31) DOULL J.A., DAVISON A.R., GUINTO R.S. : *Mem. VI^e Congr. Intern. Leprol.* (Madrid), 1952, 158-179. — (32) FLORENTIN D. : *Ann. Falsif.*, 1959, *52*, 454. — (33) GARBUTT E.W., REES R.J.W., BARR Y.M. : *Lancet*, 1958, 2/7038, 127-128 ; *I.J.L.*, 1959, 189. — (34) GARZON R. : *I.J.L.*, 1948, *16*, 262. — (34 bis) GAULT E.W., JAYARAJ A., GASS H.H. : *I.J.L.*, 1955, *23*, 148-153. — (35) GRAY C.T. : *J. Bact.*, 1952, *64*, 305-315 ; *I.J.L.*, 1953, 285. — (36) GRÜNBERG E., SCHNITZER R.J. : *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 1951, *54*, 107-114 ; *I.J.L.*, 1951, 520. — (37) GUINTO R.S., MABALAY M.C. : *VIIth Cong. Intern. Leprol.* (Tokyo), 1958 - Abstracts p. 39. — (38) GUNDERS A.E. : *J. Trop. Med. Hyg.*, 1958, *61*, 228-230 ; *I.J.L.*, 1959, 188. — (39) HADLER W.A. : *Rev. bras. leprol.*, 1948, *16*, 187.

(40) HADLER W.A., MAURI A.C. : *I.J.L.*, 1950, *18*, 67-77. — (41) HADLER W.A., ZITI L.M. : *Rev. bras. leprol.*, 1958, *26*, 19-25 ; *B.I.P.*, 59, 10608. — (42) HANKS J.H. : *I.J.L.*, 1950, *18*, 33-47. — (43) HANKS J.H. : *I.J.L.*, 1952,

20, 67-81. — (44) HANKS J.H. : *I.J.L.*, 1954, *22*, 12-15. — (45) HANKS J.H. : *Amer. Rev. Tuberculosis*, 1958, *77*, 789-801 ; *T.D.B.*, 1959, 53. — (46) HANKS J.H. : *Trans. VIIth Congr. Intern. Leprol.* (Tokyo), 1958, 53-58. — (47) HANKS J.H., GRAY C.T. : *I.J.L.*, 1954, *22*, 461-468. — (48) HANKS J.H., GRAY C.T. : *I.J.L.*, 1954, *22*, 147-161. — (49) HARADA K. : *Igaku to Seibutsugaku* (Med. and biol.), 1953, *29*, 121-124 ; *C.A.* 1954, 3461 i.

(50) HARADA K. : *Lepro*, 1954, *23*, 271-278 ; *I.J.L.*, 1955, 240. — (51) HARADA K. : *Lepro*, 1955, *24*, 277-282 ; *I.J.L.*, 1956, 238. — (52) HARADA K. : *Lepro*, 1955, *24*, 384-391 ; *I.J.L.*, 1957, 163. — (53) HAWKING F. : *Lepr. Rev.*, 1958, *29*, 71-80 ; *I.J.L.*, 1959, 189. — (53 bis) HAYASHI K. : *Lepro*, 1959, *28*, 17-23 et 24-29 ; *I.J.L.*, 1960, 209. — (54) HOBBY G.L., HANKS J.H., DONIKIAN M.A., BACKERMANN T. : *Amer. Rev. Tuberculosis*, 1954, *69*, 173. — (55) ITO T., SONODA R. : *I.J.L.*, 1958, *26*, 189-190. — (56) JARDIN C., BEYTOUT D. : *Méd. trop.*, 1960, *20*, 81-101. — (57) KATO L. : *I.J.L.*, 1957, *25*, 193-205. — (58) KAWAGUCHI Y. : *Lepro*, 1958, *27*, 44-48 ; *T.D.B.*, 1958, 1340. — (59) KEDROWSKY W.I. : *Philipp. J. Sci.*, 1937, *62*, 439-463. — (59 bis) KULL F.C., GABRIEL A., CASTELLANO M.S., MAYER R.L. : *J. Investig. Dermat.*, 1953, *21*, 227-228.

(60) KERBASTARD P. — *Méd. trop.*, 1957, *17*, 251-263. — (60 bis) LAVIRON P., LAURET L., KERBASTARD P., JARDIN C. : *Bull. Acad. Méd.*, 1957, n° 9-10, 195-204. — (60 ter) LAGOA F.P.R. : *O Hospital* (Rio-J.), 1959, *56*, 141-144. — (61) LEVADITI C., CHAIGNEAU-ERHARD H. : *C.R. Soc. Biol.*, 1951, *145*, 328-330. — (62) MACKANESS G.B., SMITH N. : *Amer. Rev. Tuberc.*, 1953, *67*, 322-340 ; *I.J.L.*, 1954, 10. — (62 bis) MCKINLEY E.B. : *I.J.L.*, 1939, *7*, 233-237. — (63) MALFATTI M.G., JONQUIERES E.D.L. : *I.J.L.*, 1953, *21*, 323-330. — (64) MANALANG J. : *J. Phil. Is. med. Ass.*, 1938, *18*, 205-209 ; *I.J.L.*, 1940, 257. — (65) MANALANG J. : *Month. Bull. Bur. Health* (Manille), 1938, 451-460 ; *I.J.L.*, 1940, 257. — (66) MARCHOUX E., CHORINE V., KOECHLIN D. : *Ann. I.P.*, 1937, *59*, 549-576 ; *B.I.P.*, 1938, 875. — (67) MARIAT F. : *C.R. Acad. Sci.*, 1957, *244*, 3095-3098. — (68) MARIAT F. : *B.S.P.E.*, 1958, *51*, 863. — (69) Sœur MARIE-SUZANNE : *C.R. Soc. Biol.*, 1948, *142*, 35-36.

(70) MARUZZELLA J.C., LIGUORI L. : *J. Amer. pharm. Ass.* (Sci. Ed.), 1958, *47*, 250-254 ; *Prod. pharm.*, 1959, 196. — (71) MAYER R.L. : Proc. Rudolf Virchow Med. Soc. in the city of New York - Bâle. - N. York, 1952, *11*, 7-13. — (72) MAYER R.L., EISMAN P.C. : Approaches to Chemotherapy of Experimental Tuberculosis ; Chemotherapeutic Relationships between Mycobacteria and Fungi. *Antibiotica et Chemotherapia*, Progr. 1956, *3*, 275-307 ; *B.I.P.*, 1958, 1858. — (73) MAYER R.L., EISMAN P.C., GEFTIC S.G. : *Bacteriological Proceedings*, 1958, 93. — (74) MORRIS J.A., NAKAMURA K. : *J. Inf. Dis.*, 1959, *105*, 73-75 ; *B.I.P.*, 1960, 60 06450. — (75) MUDROW-REICHENAU L. : *Ztschr. Tropenmed. u. Parasit.*, 1955, *6*, 460-472 ; *I.J.L.*, 1956, 242. — (76) MUELLING R.J. (Jr), Sr ROSS H., LOYD H.L. : *I.J.L.*, 1959, *27*, 81, et *Review of the II d Conf. on Progress and Potentials in Lep. Invest.* (mars 4-6, 1958), U.S.P. Serv. Carville, Louisiane, p. 25. — (77) MUKERJEE N., KUNDU S. : *I.J.L.*, 1959, *27*, 355-359. — (78) NAGUIB M., ROBSON J.M. : *Brit. J. Pharmacol. and Chemotherapy*, 1956, *11*, 326-329 ; *T.D.B.*, 1957, 55. — (79) NAKAMURA M. : *I.J.L.*, 1958, 94.

(80) NISHIMURA S. : *Med. J. Osaka Univ.*, 1957, *7*, 753-776 ; *I.J.L.*, 1959, 185. — (81) NISHIMURA S. : *VIIth Cong. Intern. Leprol.* (Tokyo), 1958, Abstracts, p. 182. — (82) NISHIMURA S., MASUDA T. : *Lepro.*, 1957, *26*, 277-280 ; *I.J.L.*, 1958, 189. — (83) NOURY M. : *Maroc méd.*, numéro spécial (Lèpre), 1957, *36*, n° 390, 1187-1193. — (84) OGITA K. : *Lepro*, 1955, *24*, 72-77 ; *I.J.L.*, 1956, 118. — (85) PENSO G., NOEL N., BLANC M., Sr MARIE-SUZANNE : Etudes et recherches sur les mycobactéries. XV. Le *Mycobacterium marianum* (PENSO, 1953) - Rome, 1957 ; *I.J.L.*, 1958, 295. — (86) PEPLER W.J., LOUBSER E., KOOIJ R. : *Dermatologica* (Bâle), 1958, *117*, 468-477 ; *I.J.L.*, 1959, 403. — (87) RANADIVE K.J., NERURKAR R.V., KHANOLKAR V.R. : *Indian J. Med. Sci.*, 1958, *12*, 791-796 ; *I.J.L.*, 1959, 297 et 405. — (88) RANKIN J.D. : *J. Path. Bact.*, 1958, *75*, 363-366 ; *Exc. med., IV*, 1959, *12*, 6, 361. — (88 bis) RATH DE SOUZA P., DE AZEVEDO M.P., DE CASTRO M.P. : *Rev. Assoc. Med. Brasileira*, 1959, *5*, 408-412 ; *T.D.B.*, 1960, 1270. — (89) REES R.J.W. : *East African Med. J.*, 1957, *34*, 361-362 ; *I.J.L.*, 1957, 420.

(90) Rees R.J.W. : *Trans. VIIth Cong. Intern. Leprol.* (Tokyo), 1958, 47-53. — (90 bis) Rees R.J.W., Valentine R.C., Wong P.C. : *J. General Microbiol.*, 1960, *22*, 443-457 ; *T.D.B.*, 1960, 1275. — (91) Rees R.J.W., Wong P.C. : *Nature*, London, 1958, *181*, 359-360 ; *I.J.L.*, 1958, 292. — (92) Ridley D.S. : *Lep. Rev.*, 1958, *29*, 45-52 ; *I.J.L.*, 1958, 287. — (93) Sr. Ross H. : The Blood in Leprosy ; Morphology, Chemistry, Immunology ; a Review *Leprosy Briefs* (Carville, Louisiane), 1955, *6*, 21-23 et 26-27. — (94) Schulten H., Pflanz R., Schmelcher R. et al. : *Die Mediznische*, 1956, *5*, 1231-1246 ; *J. Pharm. Belg.*, 1959, 416. — (95) Shang-Ho-Lai : *I.J.L.*, 1955, *23*, 48-52. — (96) Shepard C.C. : *VIIth Cong. Intern. Leprol.* (Tokyo), 1958, Abstracts, p. 75. — (96 bis) Shepard C.C. : *Amer. J. Hyg.*, 1960, *71*, 147-157 ; *T.D.B.*, 1960, 1269. — (97) Smith H.W. : *J. comp. Path.*, 1954, *64*, 15-19. — (98) De Souza Araujo H.C. : *Mem. Inst. Osw. Cruz*, 1928, suppl. n° 4, déc., 142. — (99) De Souza Araujo H.C. : *I.J.L.*, 1950, *18*, 49-52 ; — et : *Mém. Inst. Osw. Cruz*, 1954, *52*, 619-652 ; *I.J.L.*, 1956, 503 ; — et : *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 1951, *45*, 151-154 ; — et (avec Gomez de Sa J.G.) : *Mém. Inst. Osw. Cruz*, 1951, *49*, 659-668. — (99 bis) R. de Souza P., de Azevedo M.P., de Castro M.P. : *Rev. Assoc. med. Brasileira*, 1959, *5*, 408-412 ; *I.J.L.*, 1960, 346.

(100) Sugai K. : *Lepro*, 1958, *27*, 215-227 ; *I.J.L.*, 1959, 403. — (101) Suter E. : *I.J.L.*, 1954, *22*, 1-11. — (101 bis) Takashima S. : *Trans. VIIth Cong. Intern. Leprol.* (Tokyo), 1958, 246. — (102) Tanimura T., Nishimura S. : *I.J.L.*, 1952, *20*, 83-93. — (103) Tanimura T., Nishimura S., Iwasa K. : *I.J.L.*, 1959, *27*, 236-249. — (104) Tarabini-Castellani J. : *Fontilles*, 1959, *4*, 685. — (105) Tisseuil J. : *Rev. Col. Méd. Chir.* 1939, *10*, 238-240. — (106) Tisseuil J. : *I.J.L.*, 1948, *16*, 299. — (107) Tolentino J.G. : *VIIth Cong. Intern. Leprol.* (Tokyo), 1958, Abstracts, p. 208. — (108) Trefouel J. : *I.J.L.*, 1955, *23*, 335. — (109) Trolle-Lassen C. : *Archiv for Pharmaci og Chemi.*, 1958, *65*, 13 septembre. — (110) Uesaka I. : *Jap. J. Tuberc.*, 1957, *5*, 1-10. — (111) Ushio K. : *Lepro*, 1952, *21*, 86-88 ; — et : Ushio K., Hiramoto T. : *Lepro*, 1952, *21*, 89-92 ; *I.J.L.*, 1953, 423. — (112) Van Breuseghem R. : *B.S.P.E.*, 1958, *51*, 793-814. — (112 bis) Villela G. : The Biochemistry of Leprosy ; a Review - *I.J.L.*, 1938, *6*, 61-72 et 224-232. — (113) Wallace J.H., Elek S.D., Hanks J.H. : *Proc. Soc. Exper. Biol. and Med.*, 1958, *97*, 101-104 ; *I.J.L.*, 1958, 292. — (114) Welch T.B. : *Lep. Rev.*, 1934, *5*, 158. — (115) W.H.O. (Genève) : Groupe Scientifique des Recherches sur la Lèpre - Rapport au Directeur général (16-20 février 1959) - *W.H.O./P.A.*/60.59.

DEUXIÈME PARTIE

LES MÉDICAMENTS DE LA LÈPRE

DEUXIÈME PARTIE

CHAPITRE I

LES HUILES CHAULMOOGRIQUES

Historique, origine, dérivés et analogues, pharmacologie, thérapeutique (a)

« Je ne sais ce qu'il faut le plus admirer de la découverte des propriétés anti-lépreuses de l'huile chaulmoogra ou de leur transmission jusqu'à nous. »

J. TISSEUIL.

« Perhaps also, in the understandable enthusiasm for the sulphones, the use of hydnocarpus oil had been abandoned too readily. »

J. ROSS INNES (1955).

La légende et l'histoire

Le chaulmoogra a sa légende, très ancienne, qui fut rapportée en 1881 par PHEDRAN - FLETCHER (634) et selon laquelle le roi lépreux de Bénarès Rama aurait découvert les propriétés thérapeutiques du *kalaw* ou *kalawathi*. « Il se peut, dit J .FILLIOZAT (b), qu'un roi de Kâçi (Bénarès) ait acquis dans l'antiquité une réputation mondiale et que les légendes actuellement conservées soient des essais de reconstitution, du point de vue indien, de la vie et de la généalogie de ce prince tenu pour incarnation divine. »

Phonétiquement, ce *kalaw* de l'Inde orientale et de Birmanie se retrouve au Cambodge sous le nom de *Krabao*, au Siam avec les *Mai krabao, lu krabao* et *lubrako*, en Annam avec le *Chong Bao*. Sans aborder un problème étymologique, on constate aussi que le vocable *kalaw* a pu émigrer en Cochinchine (*Culao-Rong*), en Malaisie (*Kuala-Lompur*), aux îles Philippines (*Culion*), dans l'archipel hawaïen (*Kalawao, Kalaupapa*) : est-ce par hasard que ces noms désignent des léproseries ?

La thérapeutique de Rama comprenait d'ailleurs, comme le fait remarquer le Professeur BALANSARD, non seulement les *fruits*, mais encore les *feuilles* et les *racines* de *kalaw*.

---

a) Voir aussi : (anonyme) Chaulmoogra oil (35) ; R. TRUCHET (844) ; H. SCHLOSSBERGER, monographie de 1938 (753) ; B. READ, bibliographie 1925 (677) ; H. MATHIVAT, thèse 1929 (509) ; H. JUMELLE (403) ; E. PERROT, monographie 1926 (621) ; L. PLANCHON et al. (637) ; J. PELT, thèse 1959 (609).

(b) J. FILLIOZAT. La doctrine classique de la médecine indienne, 1949 (298)

Le chaulmoogra a aussi son histoire : la pharmacopée ayurvédique, dont l'origine se situe vers le début de l'ère chrétienne, mentionne l'huile des graines de « *tuvaraka* » comme pouvant guérir « tous les types de lèpre et de diabète » (337). « Il croît non loin de la mer, sur la côte ouest de l'Inde », dit le traité de Médecine *Suçruta Ayurveda*, et, comme l'a fait remarquer Dharmendra (251), *tuvaraka* ne désigne pas Taraktogenos Kurzii, arbre de l'Assam, mais très probablement Hydnocarpus Wightiana qui, encore aujourd'hui, croît abondamment sur la côte Malabar. Les graines de Taraktogenos Kurzii ne sont d'ailleurs pas utilisées dans l'Inde, où il est difficile de s'en procurer (337). Le nom Hindi de *Chalmoogra* désigne indifféremment Hydnocarpus Wightiana et Taraktogenos Kurzii (Giboin).

Il est surprenant d'apprendre que le bouddhisme, se propageant à travers l'Asie, ait entraîné avec lui la thérapeutique indienne. Certains auteurs de la médecine Hindu passent même pour avoir été bouddhistes (445). Ainsi la médecine ayurvédique pénètre en Birmanie, à Ceylan, au Japon. Au Siam, les méthodes indiennes concurrencent l'acupuncture chinoise. Au Cambodge, Suçruta a été connue. En Chine aussi, la médecine indienne s'est propagée ; mais là, elle s'est heurtée à la médecine chinoise. A quelle époque les Chinois ont-ils connu le « ta-fung-tze » ? Selon le R.P. J. Roi (704), Chu-Cheng-Heng, taoïste qui vivait à la fin du XIV^e^ siècle, fut le premier à faire allusion à ce remède en Chine ; mais il ne l'approuva guère en raison de ses effets irritants sur l'estomac. En 1550, il est fait mention du « lucrabau » dans le « Source Book of Remedies » de Shen-Chih-Wen qui, après trente années de pratique médicale, déclare que cette drogue est efficace contre la lèpre (463). De la Chine, le « ta-fung-tze » (semence de la grande maladie) serait allé au Japon sous le nom presque identique de « tai-fu-shi » (456). Il est difficile de préciser l'époque de son introduction au Japon, la médecine chinoise ayant été connue dans ce pays dès le début du troisième siècle de l'ère chrétienne (187). En 1716, les Japonais utilisaient le chaulmoogra comme remède (LI).

Les doctrines ayurvédiques se sont encore propagées vers l'Ouest ; elles ont été enseignées en Perse et Suçruta fut traduite au temps de Haroum-ar-Rachid (fin du VIII^e^ siècle). Les Arabes ont appris la médecine indienne, pour la délaisser par la suite. La plante a été introduite sous les noms de *Shalmoogra* (Hindi) et de *Chawul-mongri* qu'employait vers le XVII^e^ siècle Mohamed Husein (LI). Ce chaulmoogra, selon J. C. Ghosh (337), n'est autre que *tuvaraka* de l'Ayurveda. En 1678, Rheede, gouverneur hollandais de la côte Malabar, décrit sous le nom de Marathi (c) un arbre qui représente parfaitement Hydnocarpus Wightiana et auquel il attribue des propriétés curatives dans les maladies cutanées (337).

Peut-on désigner alors une espèce comme étant le « vrai » chaulmoogra ? Selon Klingmuller (LI), c'est Warburg qui a donné le nom de « vrai » chaulmoogra à Taraktogenos Kurzii. Il est infiniment probable que, selon les ressources locales, les lépreux aient utilisé, au cours des temps, à la fois Taraktogenos Kurzii, Hydnocarpus anthelmintica, Hydnocarpus Wightiana, peut-être même Hydnocarpus inebrians de Ceylan,

(c) Marattikaya est le nom Mallealum d'Hydnocarpus Wightiana (Giboin).

signalé par Thwaites comme remède de certaines maladies cutanées (818), ainsi que les Asteriastigma macrocarpa et Hydnocarpus castanea que les Birmans nomment aussi *kalaw* (509) (197). A l'origine légendaire est sans doute T. Kurzii et à l'origine historique H. Wightiana. Selon les contrées a été choisie très probablement l'espèce qui poussait sur place. Mathivat d'ailleurs remarquait (509) que « les récolteurs mélangent involontairement les graines de diverses sortes d'arbres lorsque ceux-ci poussent côte à côte ». Ils confondent aussi T. Kurzii et Gynocardia odorata (espèce inactive) qui, au Bengale et en Assam, portent le même nom vernaculaire (582) (621) (467). Il semble donc que la dénomination de « vrai » chaulmoogra ait été attribuée à T. Kurzii uniquement par opposition au « faux » chaulmoogra, Gynocardia odorata.

Quelle est alors cette « huile de chaulmoogra » que les médecins européens prescrivaient à la fin du siècle dernier ? Les premières observations polarimétriques de corps gras ont été faites par Bishop en 1887 (106) et il faudra attendre l'année 1903 pour que Hirschsohn (381) découvre un pouvoir rotatoire à une huile qui provenait « sans doute » de Taraktogenos Kurzii (509). Il est très probable qu'au XIX^e^ siècle, faute de contrôle polarimétrique, l'huile de Gynocardia odorata, optiquement inactive, ait été employée dans un but thérapeutique. En 1884, on confond encore les deux genres qui sont nommés *Gynocardia* (odorata) ou *chaulmoogra* (odorata) (527). Comment ne les confondrait-on pas d'ailleurs, puisqu'on a parfois identifié les graines de chaulmoogra à des fèves de Saint-Ignace (65) ! Quant à l'huile employée en Chine, Read dit qu'elle est souvent falsifiée, jusqu'à 50 p. 100, avec de l'huile de soja (676). Sur le marché des Indes, c'est avec du beurre, des graisses animales (Desprez). Plus tard, Labernadie et Laffitte découvriront une falsification par l'huile de Jatropha Curcas (440).

Il n'est pas étonnant alors que Leloir (466) déclare en 1886 : « Nous sommes en plein empirisme. Le mercure, l'iodure de potassium, l'antimoine, le phosphore, le bromure de potassium, le bismuth ont été employés successivement sans aucun résultat. On expérimente l'acide phénique, la créosote, le Hoang-Nan, le baume de Gurjun, l'huile de chaulmoogra. Les résultats ne sont guère plus satisfaisants. » Une opinion analogue se retrouve chez Lutz (485), chez Danielssen (235). G.A. Hansen lui-même n'est pas favorable au chaulmoogra (359). Callari (163), qui l'expérimente à Palerme, le trouve sans action. L'opinion est un peu plus nuancée chez A. Lima (474), chez Fox (311), chez Birjukow (94) ; les améliorations dépendent surtout du pronostic ; la lèpre est curable, spécialement si elle est traitée dès son apparition (Filaretopoulo [297]). Baelz (64), Brousse et Vires (122), Savill (750) recommandent le chaulmoogra ; pour Black (95), seule l'huile de chaulmoogra est efficace. Bories et Desprez (107) qui, en 1898, ont entre les mains la « véritable » huile de chaulmoogra, en décrivent les bons effets contre la lèpre. Espada (283) qui, à grand renfort de lait, parvient à administrer 45 grammes d'huile par jour à ses malades, déclare en 1899 que c'est l'unique remède digne d'attention. Jeanselme et See (396) font le point de la question en 1902 : les bons résultats sont inconstants et ceci est parfois dû à la falsification des huiles.

A cette même époque, sous l'instigation de Planchon, Desprez (249) (250) découvre la confusion botanique qui existait entre les genres depuis

la description de Roxburgh en 1814 (721) ; Prain (652) (653) confirmera ensuite l'origine du « véritable » chaulmoogra : Taraktogenos Kurzii.

L'histoire récente des chaulmoogra peut être ainsi schématisée dans ses grandes lignes :

1814 : W. Roxburgh, qui connaissait les propriétés du chaulmoogra, décrit « Chaulmoogra odorata » ;

1819 : R. Brown l'identifie à Gynocardia odorata (722) ;

1854 : Quarante ans après Roxburgh, Mouat, médecin du Bengale, fait connaître les succès qu'il obtient en faisant absorber de l'huile de chaulmoogra (537) (538) ;

1858 : Hydnocarpus inebrians *Vahl* (= Hydnocarpus venenata *Gaertn.*) est connu à Ceylan comme remède des maladies cutanées (Thwaites 818) ;

1859 : Un médecin indien, Bhau Daji, utilise en usage externe l'huile de Kanti [(114) (234) et (LI)] provenant d'Hydnocarpus inebrians ; il s'agirait cette fois d'Hydnocarpus inebrians *Wall.* (et non *Vahl*) identifié par la suite à Hydnocarpus Wightiana (509) ;

1866 : Th. Peckolt (598) isole deux acides gras à partir de l'huile d'une Flacourtiacée employée au Brésil depuis des temps immémoriaux pour le traitement externe de certaines lésions cutanées (Carpotroche brasiliensis) ;

1868 : L'huile de chaulmoogra est décrite dans la pharmacopée de l'Inde (890) ;

1873 : A Bombay, le Docteur Succasan-Arzoon expérimente l'huile de chaulmoogra par voie interne et externe. Les premiers essais sont encourageants (116) ;

1876 : Le *Lubrako* ne provient pas de Gynocardia odorata, comme l'affirme Porter Smith, mais l'arbre qui le produit est voisin des Gynocardes (Hanbury 357 *bis*). Il s'agirait d'Hydnocarpus anthelmintica que le botaniste Pierre décrira par la suite (509) ;

1877 : Kurz décrit Hydnocarpus heterophyllus que King nommera *Taraktogenos Kurzii* en 1890 (189) ;

1878 : Les graines d'Hydnocarpus Wightiana sont mentionnées comme étant susceptibles d'être utilisées (308) ;

1879 : Identification d'un nouvel acide gras, l'acide « gynocardique » (Moss 536) ;

1880 : Le Japonais Gato, aux Hawaï, emploie l'huile de chaulmoogra en injections (LI) ; cette méthode sera ensuite adoptée par Blanc à la Nouvelle-Orléans en 1888 (660), par Vidal et Hallopeau en France (XLVII) (357) ;

1885 : Analyse des graines par Heckel et Schlagdenhauffen (366) ;

1891-1892 : Procédés de préparation de l'acide « gynocardique » (Roux 720)

(Petit 632) qui sera essayé contre la lèpre (Trapeznikoff : 1893) (840) ;

1893 : Différenciation des *Bixacées* et des *Flacourtiacées*, avec classification des genres (Warburg) (874) ;

1900 : Description des graines de chaulmoogra du commerce (383). Desprez (249) (250) montre que l'huile de chaulmoogra ne provient généralement pas de Gynocardia odorata ;

1903 : Hirschsohn découvre un pouvoir rotatoire à l'huile de chaulmoogra (381) ; l'acide « gynocardique » dévie la lumière polarisée (Schindelmeiser : 1904 [751]) ;

1905 : Identification par Power, Barrowcliff, Gornall et Lees des constituants des huiles de *Taraktogenos Kurzii* et de *Gynocardia odorata*, puis d'*Hydnocarpus Wightiana* et d'*Hydnocarpus anthelmintica* (espèces botaniques déterminées) (647) (648) (649) (650) (651) ;

1908 : Préparation, à la suite des travaux de Power, de l'Antileprol Bayer par Hoffmann et Taub (LI) ; ces esters éthyliques sont essayés par Dreyer et Engel Bey qui les trouvent efficaces (XLVII) (281) (282).

Ces premiers travaux, concernant des espèces déterminées du point de vue botanique, marquent le début d'une période où l'expérimentation prendra un aspect plus scientifique. Différentes formules de préparations, injectables ou non, seront proposées. Les savons sont d'introduction relativement récente (Rogers, 1916) (693) (694).

En ce qui concerne les espèces américaines et africaines, la partie historique est très mal connue. On a dit qu'en différents points du globe des peuplades avaient découvert plusieurs espèces chaulmoogriques susceptibles de servir au traitement de la lèpre. En réalité, si l'on remonte aux sources locales, on constate que le chaulmoogra brésilien était connu des indigènes qui l'employaient dans certaines affections cutanées telles que l'*eczéma* et la *teigne*. Il en est de même d'après Creac'h (232) du *gorli* africain que les Bambara et les Peuhl recherchaient pour traiter non pas la lèpre, mais « certaines affections cutanées ». Pour Peirier (602), le Caloncoba glauca du Cameroun aurait une utilisation semblable. Que ce soit par la tradition ou par la lecture des textes anciens, il est très difficile de faire la part exacte de ce qui revient à la lèpre. Avant la découverte du bacille, et surtout avant l'expansion de la médecine européenne, il est très probable que certaines confusions aient régné, non seulement dans la classification botanique des plantes, mais aussi dans le diagnostic de la maladie.

A. — FLACOURTIACEES A HUILE CHAULMOOGRIQUE (d)

Hydnocarpus Wightiana Blume est la seule espèce officinale en Angleterre (e). Ce choix, très probablement, a été fait pour éviter toute confusion avec des espèces d'activité incertaine, et surtout parce que l'huile d'Hydnocarpus Wightiana est, de loin, la seule dont l'emploi ait été très généralisé.

L'industrie pharmaceutique n'utilise pratiquement plus l'huile de

ESPECES DONT ON CONNAIT L'ACTIVITÉ OU LE POUVOIR ROTATOIRE	ORIGINE	PRINCIPALES ESPECES DONT L'ACTIVITÉ EST INCONNUE OU DOUTEUSE	ORIGINE
Hydnocarpus Alcalae *D.C.*	Philippines	Hydnocarpus Curtisii *King*	Ile de Pénang
H. alpina *Wight*	Indes	H. heterophylla *Blume*	Java
H. anthelmintica *Pierre*	Extrême-Orient	H. octandra *Thwaites*	Indes - Ceylan
H. castanea *Hook fils et Thoms*	Birmanie	H. saigonensis *Pierre*	Vietnam
H. cauliflora	Philippines		
H. Dawnensis *Park & Fish*	Indes - Birmanie		
H. Hutchinsonii *Merrill*	Philippines		
H. ovoidea	Philippines		
H. subfalcata *Merrill*	Philippines		
H. venenata *Gaertn.*	Indes - Java		
H. verrucosa *Park & Fish*	Indes		
H. Wightiana *Blume*	Indes		
H. Woodii *Merrill*	Bornéo		
Taraktogenos Kurzii *King*	Birmanie - Assam.	Taraktogenos microcarpa *Pierre*	Cambodge
Taraktogenos subintegra *Pierre*	Vietnam	Taraktogenos serrata *Pierre*	Vietnam
Caloncoba echinata *Gilg*	Afr. Tropicale	Caloncoba aristata *Oliv.*	Afrique Equator.
Caloncoba glauca *Gilg*	Afr. Tropicale	Caloncoba brevipes *Gilg*	Afrique Occidentale
Caloncoba Welwitschii *Gilg*	Afr. Tropicale	Caloncoba Dusenii *Gilg*	Cameroun
		Caloncoba Gilgiana *Gilg*	Afrique Occidentale
		Caloncoba lophocarpa *Gilg*	Afrique Occidentale
		Caloncoba Mannii *Gilg*	Afrique Occidentale
		Caloncoba Perrotii *Baudon*	Afrique Equator.
		Oncoba brachyanthera *Oliv.*	Afrique Occidentale
		Oncoba capreaefolia *Bak.*	Madagascar
Carpotroche brasiliensis *Endl.*	Brésil	Carpotroche amazonica	Brésil
Carpotroche longifolia	Amazone	Carpotroche apterocarpa	Brésil
		Carpotroche grandiflora	Brésil
Asteriastigma macrocarpa *Beddome*	Indes	Pangium edule *Reinw.*	Malaisie
Mayna odorata *Aublet*	Amazone - Guy. Fr.		
Buchnerodendron speciosum *Gürcke*	Congo	Lindackeria Somalensis *Chiov.*	Somalie
Lindackeria dentata *Gilg*	Afrique et Amérique tropicales	Lindackeria Gilletii *De Wild.*	Bas-Congo
Lindackeria latifolia	Amazone	Lindackeria bukobensis *Gilg*	Afrique Centrale
Lindackeria maynensis	Amazone	Lindackeria fragrans *Gilg*	Rhodésie
Lindackeria paraensis	Amazone	Lindackeria Caillei *Chevalier*	Afrique Occidentale
Lindackeria pauciflora	Amazone	Lindackeria cuneo-acuminata *De Wild.*	Congo
		Lindackeria Poggei *Gürcke*	Afrique Centrale
		Lindackeria Mildbraedi *Gilg*	Kivu
		Lindackeria Schweinfurthii *Gilg*	Congo
Flacourtiacées cubaines		Lindackeria ngounyense *Pellegr.*	Gabon
Flacourtiacés néocalédoniennes	(Voir plus loin.)		

Taraktogenos en raison de sa rareté, peut-être aussi à cause de ses propriétés irritantes (613). L'emploi du Krabao s'est peu développé en dehors de l'Extrême-Orient. Depuis l'expansion de la sulfonothérapie, les Caloconba, dont l'usage était limité à certains périmètres africains, sont en voie de disparaître de la thérapeutique.

L'ancienne Pharmacopée des Etats-Unis (633) admettait, en plus d'Hydnocarpus Wightiana, deux espèces : H. anthelmintica et Taraktogenos Kurzii ; dans les éditions récentes, le chaulmoogra a été supprimé.

Le Codex français admet toutes les espèces dont les huiles sont conformes aux normes fixées (f) et notamment Hydnocarpus Wightiana *Blume*, H. anthelmintica *Pierre*, H. heterophylla *Blume*, Taraktogenos Kurzii *King*.

Les huiles d'un grand nombre d'espèces sont connues et ont été essayées dans la lèpre ; pour d'autres, les propriétés antilépreuses n'ont pas été démontrées (cf. : 621, 509, 602, 420, 93).
Les huiles de Gynocardia odorata *R. Br.* et d'Oncoba spinosa *Forsk.* ne dévient pas la lumière polarisée et sont considérées comme inactives en thérapeutique.

a) Composition chimique des huiles

1. — ACIDES GRAS

Les travaux de Power, Gornall, Barrowcliff et Lees (647) (648) (649) (650) (79), publiés de 1904 à 1907, ont conduit à la découverte des acides *chaulmoogrique* et *hydnocarpique*, ceux de André et de Jouatte à celle de l'*acide gorlique* (20) (21) (401). Cole et Cardoso (215) (216) (222) ont ensuite mis en évidence plusieurs acides homologues de cette même série et ont contribué, pour une large part, à la connaissance de la composition centésimale des acides gras totaux (206) (223).

Les huiles sont constituées principalement par les glycérides des acides de la série chaulmoogrique (g).

Ces acides sont du type

(d) Pour la classification des Flacourtiacées voir : (509) (621) (388) (60) (609) (183).

(e) L'ancienne Pharmacopée Britannique (1914) n'admettait que Taraktogenos Kurzii. Voir aussi « les huiles de chaulmoogra dans les Pharmacopées » *in* thèse J. Pelt (609).

(f) Pour l'acidité, cf. (198).

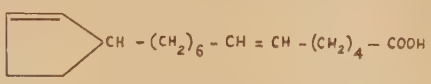
(g) Pour la préparation et les propriétés des acides, voir R. Truchet (844).

Cette molécule, que Barrowcliff et Power considéraient comme tautomère (79), ne peut exister en réalité que sous la forme de 1 (α-carbonyl-n-dodécyl) Δ_4-cyclopentène pour l'acide chaulmoogrique et de 1 (α-carbonyl-n-décyl)Δ_4-cyclopentène pour l'acide hydnocarpique (776). Mislow et Steinberg (520) ont montré que la représentation stéréochimique de l'acide chaulmoogrique devait s'écrire

Les principaux caractères de ces acides cyclopenténiques sont les suivants (h) :

	n = nombre de CH_2	P.M.	P.F.	$[\alpha]_D^{25}$	I.J. (Hanus)	Observations
Acide chaulmoogrique ...	12	280,2	68,5	60° 3	90,5	
» hydnocarpique	10	252,2	60,5	69° 3	100,7...	S'altère
» aléprique	8	224,2	48,0	77° 1	113,4	plus
» aléprylique	6	196,2	32,0	90° 8	129,7	rapide-
» aléprestique	4	168,1	—	100° 5 calculé.	151,2	ment que l'acide
(Homologue non retrouvé)	2	140,1	—	110° 5 calculé	181,5	chaulmoogrique
Acide aléprolique	0	112,1	—	120° 5 calculé.	226,7	(207)

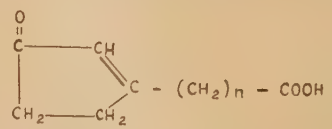
La molécule d'*acide gorlique* ou *déhydrochaulmoogrique* a une double liaison supplémentaire ; elle est représentée par la formule :



les principaux caractères de l'acide gorlique sont :

P.M. = 278,2 ; P.F. = 6° ; $[\alpha]_D^{25} = 60° 7$; I.J. = 182,5 (i).

En outre, l'huile de Carpotroche brasiliensis contient les acides *céto-chaulmoogrique* et *cétohydnocarpique* du type :



isolés par Paget (583). Ces acides se formeraient aussi dans le chaulmoograte d'éthyle exposé à l'air et à la lumière, par auto-oxydation et déshydratation (583).

Les acides *chaulmoogrique*, *hydnocarpique* et *gorlique* sont en proportion importante ; les homologues inférieurs, les acides cétoniques ne forment qu'une faible part des acides gras.

(h) D'après H.I. Cole et H.T. Cardoso (222) (166).
(i) Les indices d iode du gorlate d'éthyle et du trigorlide sont respectivement de 166 et 174,3 (Pelt : 609).

L'acide « *gynocardique* » des premières analyses (536) (366) (720) (632) est un mélange des acides de la série chaulmoogrique. La présence d'acides *coccinique et hypogéique* (Moss : 536) n'a pas été confirmée (650). Hashimoto (361) a isolé, à partir des résidus de la distillation d'esters de Taraktogenos Kurzii, un *acide taraktogénique* optiquement inactif et de formule brute $C_{36}H_{60}O_6$, un *acide isogadoléique* $C_{20}H_{38}O_2$, et d'autres substances, l'une d'elles étant du type lactonique $C_{18}H_{32}O_2$. Les acides cyclopenténiques sont plutôt instables (538) et il est très vraisemblable que cet acide taraktogénique soit un dimère d'un acide de type chaulmoogrique et qu'il se forme à la faveur des températures élevées de la distillation fractionnée. La présence d'*acide laurique* dans l'huile d'Hydnocarpus Wightiana (201) n'a pas été confirmée. L'élément irritant de l'huile de Sapucainha consisterait principalement en acide lactonique, contenu dans les goudrons (585).

L'huile de *Gynocardia odorata* R. Br., optiquement inactive et liquide à température ordinaire, est formée de glycérides des acides *palmitique*, *oléique* et surtout de la série *linoléique* (649). L'huile de Taraktogenos Kurzii ne contient pas d'acides linoléique et linolénique (221).

La composition de la fraction acides gras des huiles chaulmoogriques varie, dans une certaine mesure, selon l'origine des graines, leur degré de maturité, etc..., comme le montrent les résultats d'analyses publiés par Cole et Cardoso (220) (221), Nair et Vornee (555), Adriaens (11).

POUR CENT GRAMMES D'ACIDES TOTAUX	*HYDNOCARPUS WIGHTIANA*			*HYDNOCARPUS ANTHELMINTICA*	
	INDES (Cole-Cardoso)	INDES (Nair-Vornee)	CONGO BELGE acclimatés à Pawa (Adriaens)	SIAM (Cole-Cardoso)	CONGO BELGE acclimatés à Eala (Adriaens)
Acide chaulmoogrique.	27,0	21,[illegible]	11,8	8,7	6,5
Acide hydnocarpique..	48,7	46,4	43,0	67,8	37,0
homologues inférieurs.	3,4	9,6	1,8	0,1	traces
Acide palmitique	1,8		2,6	7,5	13,4
Acide oléique	6,5	12,4	14,0	12,4	16,1
Acide gorlique	12,2	10,0	6,0	1,4	0,1
Acides des goudrons ; pertes et résidus	0,4	0 ?	19,3	2,2	26,9

Il semble, à première vue, que les espèces acclimatées soient moins riches en acide gorlique que les espèces récoltées dans leurs pays d'origine.

Pour les autres huiles chaulmoogriques, les acides gras seraient répartis comme suit :

POUR CENT GRAMMES D'ACIDES TOTAUX	*Taraktogenos Kurzii* (Cole-Cardoso) (221)	*H. Alcalæ* (Brill 118) (Perkins 615)	*Asteriastigma macrocarpa* (Peacock 197)	*Caloncoba echinata* (André-Jouatte) (21)	*Caloncoba echinata* (Cole-(Cardoso) (219) (j)	*Caloncob glauca* (Adriaens (11) Kisentu
Acide chaulmoogrique	22,5	> 90	présence	env. 80	74,9	31,2
Acide hydnocarpique	34,9	peu ou pas	probable	—	0,0	7,4
Acides homologues intérieurs.	0,4	—	—	—	—	—
Acide palmitique	4,0	—	probable	> 10	7,8	7,1
Acide oléique	14,6	—	présence	—	2,2	20,7
Acide gorlique	22,6	—	?	10-12	14,7	7,3
Acide cétochaulmoogrique	—	—	—	—	—	—
Acide cétohydnocarpique	—	—	—	—	—	—
Acides résiduels et pertes	1,0	—	—	—	0,4	20,1

(j) L'étude de la distribution théorique des acides gras sur le glycérol a permis à J.M. Pelt

45.1	30.7	44	78.8		24.4		11.0
8.5	18.1		0		45.0	65-70	50.7
—	—	—	—	—	—		—
9.7	16.3	8.0	9.7	—	9.6		11.3
14.2	16.2	—	0.8	—	6.3	4	13.1
8.8	8.1	—	17.1	7.5 7,7	15.4	9	—
—	—	—	—	—	—	4	—
—	—	—	—	—	—		—
17.0	14.5	—	1.6	—	2.3	9	13.4

...miner la constitution probable d'un beurre de Gorli (609).

La méthode d'analyse quantitative des acides gras, selon Cole et Cardoso (214) (217) (223), n'est pas à l'abri de toute critique ; ces auteurs reconnaissaient eux-mêmes que la distillation des esters donnait naissance à des produits irritants, même si elle est opérée dans un vide poussé.

Nouvelles méthodes de séparation

L'urée forme des complexes cristallins avec les acides gras et, de préférence, avec les acides saturés. Cette méthode a été mise à profit par Martinez Moreno *et al.* (505), M. et P. Chambon (180) et J.-M. Pelt (609) pour la séparation des acides gras des huiles chaulmoogriques. Pelt a d'ailleurs proposé une méthode de dosage de l'acide gorlique dans les huiles basée sur ce principe. La préparation des complexes uréiques permet d'isoler rapidement des fractions contenant 80 à 90 p. 100 d'acide gorlique. A partir des esters éthyliques, Pelt obtient des fractions contenant 55 p. 100 de gorlate d'éthyle.

La chromatographie sur colonne d'alumine, de carbonate de calcium, de magnésie, a tenté Rivoalen (686) dès avant 1940, mais ces essais ne furent pas couronnés de succès. L'Institut Marchoux a repris en 1953, puis en 1956, l'étude de la séparation chromatographique de ces acides gras, sur papier cette fois. Les premiers chromatogrammes ont été réalisés suivant la technique de Boldingh (103) : la phase stationnaire est constituée par du papier Whatman imprégné de dissolution de caoutchouc et d'acétone, tandis qu'un mélange de méthanol et de benzène forme la phase mobile. Les spots sont révélés en plongeant les bandes dans une solution de Soudan IV. Cette méthode n'a pas permis de séparer le chaulmoograte de l'hydnocarpate d'éthyle.

Ces essais de séparation en phase inversée ont été repris avec un papier paraffiné (solution benzénique à 15 p. 100) et, comme phase mobile, l'éthanol à 90° (Ceccaldi *et al.* 178). Les spots étaient révélés par le nitrate d'argent ammoniacal à 1 p. 100 (sous forme de savon d'argent), lavage acide et formation d'un sulfure d'argent. Par cette technique, les acides gras d'Hydnocarpus Wightiana n'ont formé qu'un seul spot ; cependant, avec des échantillons très anciens d'acides gras de Gorli, très colorés, riches en peroxydes, deux spots nettement séparés ont été obtenus (*observation personnelle*).

En 1958, Kaufmann et Deshpande (410) ont réussi à isoler les acides chaulmoogrique, hydnocarpique et dihydrochaulmoogrique par chromatographie sur papier en phase inversée (système acide acétique/undécane). Les acides sont révélés sous forme de sels de cuivre par le ferrocyanure de potassium.

Il semble toutefois que la méthode de choix, qui n'a pas encore été tentée et qui permettrait sans doute l'analyse quantitative des acides gras, sans altération de ceux-ci, serait la *chromatographie gazeuse* (477).

En dehors des acides gras, les huiles chaulmoogriques sont formées en majeure partie de *glycérol*, qui estérifie ces acides (6 p. 100 dans Taraktogenos Kurzii : 650), et d'une faible proportion d'insaponifiable.

2. — INSAPONIFIABLE

La fraction insaponifiable des huiles d'H. Wightiana, d'H. anthel-

mintica contient un *phytostérol*, de formule brute $C_{26}H_{44}O$ (648) ; sa présence peut être mise en évidence par des réactions chimiques (644).

J.-M. Pelt a isolé, de l'insaponifiable très coloré de Caloncoba Welwitschii, des *carotènes* α et β, de la xanthophylle et les deux chlorophylles (609). L'huile fraîche de Lindackeria dentata présente une coloration jaune safran foncée qui disparaît assez rapidement à la lumière et à l'air ; l'insaponifiable de cette huile est coloré intensément en jaune orangé et donne une réaction de Carr et Price faiblement positive (*observation personnelle*).

A partir de Caloncoba echinata, l'extraction par l'éthanol bouillant, pratiquée directement sur les graines, permet d'isoler des quantités relativement importantes d'insaponifiable ($\alpha_D^{20} = -14°$) (609).

Les teneurs des différentes huiles en insaponifiable sont les suivantes :

Asteriastigma macrocarpa	3 p. 100	(597)	
Buchnerodendron speciosum	0,7 »	(880)	
Caloncoba echinata	0,9 »	(710)	
	1,3 - 1,6 p. 100	(345), (23)	
	1,8 p. 100	(390)	
Caloncoba glauca	1,8 »	(602)	
Caloncoba Mannii ...	2,5 »	(343)	
Caloncoba Welwitschii.	2,3 »	(602)	
	1,3 »	(745)	
Carpotroche brasiliensis	0,2 p. 100	(514)	
Hydnocarpus Alcalae.	0,4 »	(740)	
H. anthelmintica ..	0,1 »	(468)	
	0,5 »	(221)	
H. venenata	9,6 (?) »	(514)	
H. Wightiana	0,2 »	(221)	
	0,4 »	(514)	
Taraktogenos Kurzii .	0,3 »	(221)	
T. subintegra	0,4 »	(602)	

Une étude sur les phosphoaminolipides du beurre de Gorli a été entreprise par Pelt (609). A partir du tégument externe des graines d'Hydnocarpus Alcalæ, I. de Santos et West ont isolé une substance qui colore l'huile en brun, ainsi que des acides résiniques (3,7 p. 100) (740).

Uchida (845) a signalé la présence de vitamine A dans l'huile de Gynocardia. Pour Servino et Gambini (769), l'huile de chaulmoogra aurait une activité vitaminique D (antirachitique).

3. — ALCALOIDES - GLUCOSIDES

Les analyses chimiques faites sur les différentes *huiles* chaulmoogriques n'ont jamais permis de mettre en évidence la présence d'un alcaloïde ou d'une substance de nature osidique. Ainsi les recherches d'alcaloïdes, sur l'huile d'Hydnocarpus Wightiana, sur le beurre ou les graines de Caloncoba echinata ont été négatives (*observation personnelle*).

Treub, en 1896, a mis en évidence la présence d'acide cyanhydrique dans des coupes de graines de *Pangium edule*, espèce à pouvoir rotatoire faible (843). Ensuite Desprez (250), puis Greshoff (351) ont découvert dans les graines de *Gynocardia odorata* (espèce inactive) un glucoside cyanogénétique. Power et Lees ont établi la formule chimique de cette *gynocardine*, douée d'un pouvoir rotatoire droit, et ont isolé un ferment, la *gynocardase* (651) (534). Desprez n'avait pas trouvé de glucoside de ce type dans Taraktogenos Kurzii. Mais d'autres espèces contiennent un hétéroside cyanogénétique soit dans la pulpe du fruit, soit dans le

tégument des graines (631). Ainsi PEIRIER a isolé un glucoside cyanogénétique du tourteau de Caloncoba glauca (602) ; Caloncoba Welwitschii, en revanche, n'en contient pas. La macération aqueuse de tourteaux de graines de Lindackeria dentata met en liberté une quantité importante d'acide cyanhydrique (*observation personnelle*).

Ces hétérosides cyanogénétiques peuvent être extraits des tourteaux deshuilés, au moyen d'alcool ou d'acétate d'éthyle ; ils paraissent très peu solubles dans l'oxyde d'éthyle et dans les solvants organiques usuels, pratiquement insolubles dans les huiles. En aucun cas, il n'a été signalé que les substances cyanogénétiques soient passées du tourteau dans l'huile (PEIRIER).

b) Indices caractéristiques des huiles

De nombreuses études ont été consacrées à la description botanique des espèces, à la technologie et aux caractères des huiles de Flacourtiacées (cf. : 344, 312, 335, 185, 603, 622, 625, 628, 509, 20, 206, 223, 104, 601, 626, 636, 645, 673, 8, 10, 183, 339, 874, 730, 514, 232, 349, 233, 681, 684, etc...). Les propriétés des acides gras sont décrites, entre autres, dans les ouvrages de LEBEAU *et al.* (LIV *a* et *b*), de GRIGNARD *et al.* (844).

Afin d'éviter les redites et une énumération trop longue, seuls seront décrits ici les caractères différentiels de chacune des huiles, c'est-à-dire :

— Le pouvoir rotatoire spécifique (j *bis*), qui indique la présence d'acides cyclopenténiques ;

— L'indice d'iode, qui est généralement en relation avec la teneur en acide gorlique ;

— Le point de fusion (ou le point de congélation) des glycérides ;

— La richesse des graines en lipides ;

— Les observations technologiques spéciales.

Il arrive que ces caractères diffèrent selon les auteurs qui n'indiquent pas toujours les méthodes employées pour les déterminer ; parfois aussi l'origine botanique des espèces peut être mise en doute, les chimistes ayant disposé de l'huile et non des graines.

1. — HUILES DE CUEILLETTE

Les plus utilisées sont celles :

— D'Hydnocarpus anthelmintica,

— D'Hydnocarpus Wightiana,

— De Taraktogenos Kurzii,

— De Caloncoba echinata,

— De Carpotroche brasiliensis.

(j *bis*) Le *pouvoir rotatoire spécifique* est indiqué par le symbole $[\alpha]$;
La *déviation polarimétrique* α ne fait pas intervenir la densité.

« Les caractères physiques et la constitution chimique des huiles varient, non seulement d'une espèce à l'autre, mais aussi en fonction de divers facteurs tels que l'origine géographique, les conditions climatiques et hydrologiques de la région productrice. » (J. PELT [609]).

Huiles d'Hydnocarpus

Hydnocarpus Alcalae D.C. (k) est une espèce des Philippines (246), dont l'huile a été étudiée par BRILL (118), par PERKINS et CRUZ (613) (615), par I. DE SANTOS et WEST (740).

Teneur en huile : 40 p. 100 (graines)
65 p. 100 (amandes)

Caractères de l'huile : P.F. = 32° ; I.J. = 84 à 94,0 ; déviation polarimétrique : α_D^{30} = + 46° 1 à + 49° 6

— Couleur allant du jaune au brun ; présence d'acides résiniques dans le tégument externe ;

— A été essayée avec succès dans la lèpre (PERKINS).

Hydnocarpus alpina (anc. *alpinus*) *WIGHT* est une espèce des Indes (Nilgherries), de Ceylan (818), étudiée par WOLFF et KOLDEVIJN en 1912 (887), puis par E. ANDRÉ (20).

Teneur en huile : 50 à 62 p. 100

Caractères de l'huile : P.F. = 20° à 26° (514)
I.J. = 95 (Hanus) ; = 84,5 (Hübl)
α_D = + 57°

— Couleur jaunâtre ; odeur et saveur faibles.

Hydnocarpus anthelmintica PIERRE est une espèce originaire de Thaïland (415) (40), du Cambodge, de Cochinchine (324), dont l'huile a été étudiée par POWER et BARROWCLIFF (648), ALEXIS et MENAUT (17), GEORGI *et al.* (333), PERKINS *et al.* (348), PERROT (624), ANDRÉ (20), COLE et CARDOSO (221), ADRIAENS (7) (11).

Teneur en huile : 15 à 20 p. 100 (graines)
57 à 65 p. 100 (amandes)

Caractères de l'huile : P.F. = 22° à 29°
I.J. = 82,5 à 90 (Hanus généralement)
α_D^{25} = + 44° 2 à + 58° 1

La pulpe renferme un glucoside cyanogénétique, mais les graines n'en contiennent pas. L'huile a une odeur fade, une couleur jaunâtre ; elle est exportée principalement en Chine (Ta-fung-Tzé 842), au Japon (Tai-fu-Shi 413). D'après PERKINS, ce serait la meilleure huile pour la voie buccale.

Hydnocarpus castanea HOOK fils et THOMS est originaire de basse

(k) Pour les Hydnocarpus des Philippines voir : TOLENTINO-VALLARATA (837).

Birmanie, aux confins du Siam (650 m d'altitude). Cette espèce porte le nom vernaculaire de Kalaw, comme T. Kurzii et Gynocardia odorata (509). Elle est décrite dans « U.S. DISPENSATORY » (LXVIII) et renfermerait une huile de type chaulmoogrique (PEACOCK - AIYAR 596).

Hydnocarpus cauliflora est originaire des Philippines. L'huile, analysée par PERKINS (613), est concrète et a un indice d'iode de 84 (Hübl) (514) ; elle a été expérimentée avec succès dans la lèpre (PERKINS).

Hydnocarpus Curtisii KING est originaire de l'île de Penang (ROCK 690) ; on ignore la composition chimique de l'huile (621).

Hydnocarpus Dawnensis PARK et FISH est originaire de l'Inde. Cette espèce, inscrite dans « U.S. DISPENSATORY » (LXVIII), renfermerait une graisse concrète de type chaulmoogrique (I.J. [Hübl] = 91,4) (596) (514).

Hydnocarpus heterophylla BLUME (ou *heterophyllus*) aurait été confondue souvent avec *Hydnocarpus heterophyllus KURZ* (CHEVALIER : 189) qui n'est autre que Taraktogenos Kurzii *KING*. Selon CHEVALIER, H. heterophyllus BLUME est une plante de Java dont les graines sont inutilisées (cf. LXVIII, 514, 419, 637).

L'huile de cette espèce (inscrite à la Pharmacopée française [1949], à la Pharmacopée Internationale), ne semble pas avoir été étudiée dans la lèpre.

Hydnocarpus Hutchinsonii MERRILL est originaire des îles Philippines et de nord Bornéo. Les graines sont semblables à celles d'H. Woodii (PERROT). L'analyse chimique de l'huile a été faite par PERKINS et CRUZ (348) :

Point de solidification = 23°
Indice d'iode = 77,0
α_D = + 44°

L'huile a des propriétés antilépreuses (PERKINS).

Hydnocarpus illicifolia (*voir : Taraktogenos subintegra* PIERRE).

Hydnocarpus octandra THWAITES (ou *octandrus*) est originaire des Indes (514), de Ceylan (818). La teneur en huile serait de 70 p. 100 (514) ; les indices et l'activité de la matière grasse ne semblent pas connus.

Hydnocarpus ovoidea est une espèce des îles Philippines. L'huile (point de solidification = 25°) aurait un indice d'iode faible (I.J. [Hübl] = 47) (514) ; elle a été essayée avec succès dans la lèpre (613).

Hydnocarpus subfalcata MERRILL est originaire des îles Philippines. L'huile, examinée par PERKINS et CRUZ (348) présente les caractères suivants :

Point de solidification = 15° à 20°
I.J. = 89,0 à 91,5
α_D = + 49° 1 à + 51° 6

Elle présente des propriétés antilépreuses (PERKINS : 613).

Hydnocarpus saigonensis PIERRE est une espèce cochinchinoise. Une seule étude, celle de MATHIVAT (509), concerne la micrographie des graines et des tourteaux.

Hydnocarpus venenata GAERTNER (= *Hydnocarpus inebrians VAHL*) est originaire de la côte Malabar (879 *bis*), de Ceylan (818), de Java (509). Le fruit est toxique et servirait à empoisonner les rivières (65). Cet Hydnocarpus est nommé par BRILL « faux chaulmoogra ». Les graines contiennent 23 p. 100 et les amandes 51 p. 100 d'une huile jaune-verdâtre dont les caractères sont (348) :

Point de solidification = 20°

I.J. = 90,7

α_D = + 46° 4

L'huile contiendrait 9,6 p. 100 d'insaponifiable (514) ; il semble que cette espèce ait été parfois confondue avec H. Wightiana (voir 879 *bis*, 818, 509, 514). Selon THWAITES (818), l'huile est utilisée à Ceylan comme remède dans certaines maladies cutanées.

Hydnocarpus verrucosa PARK et FISH, originaire des Indes, serait une espèce à huile chaulmoogrique (LXVIII) ; la matière grasse, concrète, a un indice d'iode de 81,1 (514).

Hydnocarpus Wightiana BLUME (= *Hydnocarpus inebrians WALL.*). Cette espèce, originaire de la côte occidentale des Indes, aurait été confondue parfois avec Hydnocarpus inebrians VAHL. (= H. venata GAERTNER). Les graines contiennent de 24 à 44 p. 100 (314) (514) et les amandes de 64 à 66 p. 100 d'une huile ambrée, dont l'odeur, très particulière, est agréable ; les esters éthyliques de cette huile ont un parfum de pomme.

Des différentes analyses d'huile faites par POWER et BARROWCLIFF (648), HOLLMANN et DEAN (382), PERKINS et CRUZ (348), ANDRÉ (20), par M^lle^ FRANÇOIS (314), par COLE et CARDOSO (221), par ADRIAENS (6), ressortent les caractères suivants :

P.F. = 22° à 32° ; I.J. (Hanus) = 97 à 102,5

Pouvoir rotatoire spécifique $[\alpha]_D$ = + 56° 2 à + 60° 5

L'huile d'H. Wightiana est riche en acide hydnocarpique qui peut être isolé par distillation fractionnée (RIVOALEN : 685). Cette huile présente l'avantage d'une excellente conservation ; elle a été la plus employée dans le traitement de la lèpre.

Hydnocarpus Woodii MERRILL est originaire de nord Bornéo, des îles Philippines. Les graines sont semblables à celles d'Hydnocarpus Hutchinsonii (PERROT). L'huile a les caractères suivants (348) (514) :

P.S. = 18° ; I.J. = 68,5 à 96 ; α_D = + 45° 9

Huile de Gynocardia

Gynocardia odorata R. BR. est une espèce de l'Assam et de Birmanie. L'huile est du type demi-siccatif (I.J. = 152 à 160), avec odeur d'huile de lin ; elle ne dévie pas la lumière polarisée (649). G. odorata, considérée comme inactive en thérapeutique, a été longtemps confondue avec des espèces actives, T. Kurzii en particulier.

Huiles de Taraktogenos

Taraktogenos Kurzii KING (= *Hydnocarpus heterophyllus* KURZ = *Gynocardia Prainii DESPREZ*) (189) (28) (194) (621). Cette espèce, nommée habituellement « vrai chaulmoogra » ou « véritable chaulmoogra », originaire d'Assam et de Birmanie, fournit une huile de teinte chamois, d'odeur forte et qui aurait une saveur âcre. Les graines contiennent environ 34 p. 100 de coques et les amandes ont une teneur en huile de 55 à 62 p. 100 (650) (514). D'après les analyses faites par POWER et GORNALL (650), PERKINS (348), COLE et CARDOSO (221), E. ANDRÉ (20), les principaux caractères de l'huile sont les suivants (514) :

P.F. = 22° à 42°

I.J. (Hanus) = 92,4 à 104,4

Pouvoir rotatoire spécifique : $[\alpha]_D^{15} = +51°3$ à $+52°$;

$[\alpha]_D^{25} = +49°8$

Selon PERKINS, cette huile est très irritante, beaucoup plus que celle d'Hydnocarpus Wightiana. Elle doit obligatoirement être iodée à 0,5 p. 100 pour l'injection.

Taraktogenos subintegra PIERRE serait identique à Hydnocarpus illicifolia (498). Les graines de Taraktogenos subintegra (Cochinchine : Chum-bao) ont une teneur en huile de 26 p. 100 environ (602), celles d'Hydnocarpus illicifolia (Thaïland, Malaisie) de 33 à 36 p. 100 (514). Ces huiles présentent les caractères suivants :

— *Hydnocarpus illicifolia* (514) :

P.F. = 23° à 28° 2

I.J. = 89,7

— *Taraktogenos subintegra* (602) :

P.F. = 31° à 35°

I.J. (Hanus) = 88,7

$\alpha_D^{20} = +56°5$

Selon PEIRIER, c'est une huile antilépreuse typique.

Taraktogenos microcarpa PIERRE. Cette espèce du Cambodge paraît rarissime.

Taraktogenos serrata PIERRE. C'est une espèce du Siam (509) (40), fréquente en Cochinchine (189), dont l'huile ne semble pas avoir été étudiée.

Huiles de Caloncoba

Caloncoba aristata GILG. Cette espèce d'Afrique équatoriale a été signalée par PEIRIER (602), par BAUDON (84) ; son fruit n'est pas connu.

Caloncoba brevipes GILG. Ce Caloncoba de Sierra-Leone, du Liberia (388) a été également signalé à Macenta (Guinée) par ADAM (1).

---

(1) In « Rapport de tournée du Pharmacien-Commandant LANCEPLEINE : les Caloncobas de la Haute Guinée, 1946. »

Caloncoba Dusenii GILG. Cette espèce du Nigeria (388), du Cameroun (232) n'a pas été étudiée.

Caloncoba echinata GILG. (= *Oncoba echinata OLIV.*) (188). Cette espèce (Gorli, Katoupo) est commune en zone forestière d'Afrique occidentale. Elle a été signalée au Cameroun (602). Des peuplements abondants de Gorli existent en Guinée, en Sierra-Leone, au Liberia (458 *bis*). Les graines ont une teneur en matière grasse de 46 à 49 p. 100 (345) (21). Le beurre de Gorli, obtenu par pression à chaud, est de teinte blanc-crème présentant une odeur faible de graines oléagineuses. Il fond vers 35°, mais la fusion n'est complète que vers 45° (23). J. Pelt a rassemblé dans un tableau les différentes caractéristiques des graines et du beurre de ce Caloncoba [voir : (609) (23) (345) (21) (313) (219)], et notamment :

I.J. = 96,8 à 100,6

$[\alpha]_D^{17} = +48° 8$; $\sigma_D^{26} = +56° 10'$; $\sigma_D^{25} = +51° 70$; $\sigma_D^{20} = +50° 4'$

En 1939, à partir du beurre, P. Rivoalen (XXVII *g*) avait séparé, pour des essais thérapeutiques, les glycérides solides ($\sigma_D = +50° 30'$; I.J. = 72). des glycérides liquides ($\sigma_D = +45° 20'$; I.J. = 105 [832]). Le beurre est habituellement transformé en esters éthyliques, car il ne peut être employé en nature en raison de son point de fusion élevé. Il se conserve mal et a une nette tendance à l'acidification.

Les graines de Gorli contiennent 11,8 p. 100 de matières glucidiques (Creac'h : 232). Le glucose peut être identifié par son osazone sur un extrait hydro-alcoolique des graines, privé d'acide gras. Aucun glucoside cyanogénétique n'y a été mis en évidence (*observation personnelle*).

Le beurre de Gorli était autrefois employé par les Bambara et les Peuhl pour traiter certaines maladies de la peau (232). Selon Jeanson (397), le Docteur Poirier aurait observé, dans la région de Tabou, que les indigènes faisaient une pâte avec les graines et l'étendaient sur les lépromes. Ces graines sont parfois utilisées avec succès comme pédiculicide et antipsorique (414 *bis*). Au cours de ces dernières années le Gorli, dont l'emploi s'était répandu en A.O.F. pendant la seconde guerre mondiale, a été peu à peu délaissé au profit de l'huile de Pondichéry. Le prix de revient du beurre de Gorli est élevé, tout d'abord en raison du coût de la main-d'œuvre dans une région de Guinée (Guéckédou, Kissidougou) où la population préfère cultiver café et cacao. Les derniers lots de graines récoltées en forêt (trois tonnes en 1952) étaient transportés par route à Bamako et, après triage, étaient envoyés à l'huilerie « CITEC » de Bobo-Dioulasso ; le beurre était extrait (gracieusement) par expression à chaud et revenait enfin à Bamako (rendement : 30 à 32 p. 100). Le prix de revient des esters éthyliques de Gorli était, malgré tout, un peu supérieur à celui des esters de l'huile d'Hydnocarpus Wightiana en provenance de Pondichéry.

Caloncoba Gilgiana GILG. Cette espèce d'Afrique tropicale serait intéressante à étudier d'après Chevalier (190).

Caloncoba glauca GILG (= *Oncoba glauca OLIV.* [188]) (= *Oncoba Klainii PIERRE*) (509). Ce Caloncoba a une répartition géographique étendue en Afrique tropicale (602) (509) (593) (627) et fournit un beurre de couleur brun clair. Les graines ont une teneur en matière grasse qui

va de 24,5 à 45 p. 100 (9) (11) (576) (820) (389) (600) (602). J. Pelt a rassemblé les principales caractéristiques des graines et de l'huile (609), et notamment :

P.F. = 29° à 40°

I.J. = 84 à 105

α_D = + 40° à + 60° (623)

La graine de C. glauca contient un glucoside cyanogénétique étudié par Peirier (602). L'usage thérapeutique de l'huile de Caloncoba glauca paraît avoir été moins répandu que celui de C. Welwitschii (voir : Radna-Limbos : 662 ; Peirier : 602). Comme pour l' « huile de chaulmoogra », la littérature médicale fait mention malheureusement, le plus souvent, de l' « huile de Caloncoba », sans en préciser l'espèce.

Caloncoba lophocarpa GILG (= *Paraphyadanthe lophocarpa GILG*). Cette espèce de l'ouest africain n'a pas été particulièrement étudiée.

Caloncoba Mannii GILG (= *Campostylus Mannii* [*Oliv.*] *GILG*). Les graines de ce Caloncoba d'Afrique tropicale (Nigeria, Cameroun, Guinée espagnole) contiennent environ 41 p. 100 d'une huile fluorescente aux U.V. (343), dont les principaux caractères sont (343) (609) :

P.F. = 36° à 46°

I.J. = 73 à 80

$\alpha_D^{20} \simeq + 40°$

Les graines de C. Mannii contiennent un glucoside cyanogénétique (343).

Caloncoba Perrotii BAUDON. Cette espèce d'Afrique équatoriale, voisine de Caloncoba glauca, a été décrite par Baudon (84). L'huile de ce Caloncoba n'a pas été étudiée.

Caloncoba Welwitschii GILG (= *Oncoba Welwitschii OLIV.*) (= *Oncoba Laurentii DE WILDEMAN-DURAND*). Les graines de ce Caloncoba d'Afrique centrale contiennent de 35 à 46 p. 100 d'une matière grasse fluorescente au U.V. (745) (602) (5) (11) (509) (338) (389) (608) (609), qui présente les caractères suivants :

P.F. = 32° à 48°

I.J. = 83 à 103,6

α_D = + 42° 8 à + 59° 75 (260).

La pulpe du fruit de Caloncoba Welwitschii contient, elle aussi, une matière grasse, mais sans activité optique ; il est nécessaire d'en séparer soigneusement les graines (Adriaens).

Une étude de l'activité *in vitro* et *in vivo* de cette huile chaulmoogrique a été faite par Dubois (260). L'huile de C. Welwitschii serait mieux tolérée que l'huile de chaulmoogra, et active dans le traitement de la lèpre (Radna - Limbos : 662).

Certaines études chimiques (766) et biologiques (602) ont été faites sur des huiles de Caloncoba sans indication d'espèce.

Huiles d'Oncoba

Oncoba brachyanthera OLIV. (188). C'est une espèce d'Afrique occidentale, non étudiée.

Oncoba capreaefolia BAK. Cette espèce, que les Malgaches nomment « Lafara », serait intéressante à étudier dans la lèpre selon M.-L. TERRAC (815). Elle pousse sur les hauts plateaux de Madagascar, d'après E. DE BILLY, missionnaire protestant de Tamatave (334 *bis*).

Oncoba spinosa FORSK. (188). « L'arbre à tabatière » de la zone soudanienne contient une huile siccative utilisée pour la fabrication des peintures et vernis (514). Cette huile est sans action sur la lumière polarisée (232).

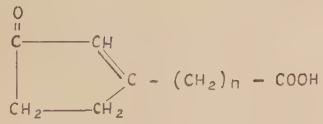
Huiles de Carpotroche

Carpotroche amazonica,

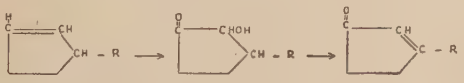
Carpotroche apterocarpa sont des espèces indiquées par KUHLMANN (425) (426) (427) (428) (429), et qui n'ont pas été étudiées chimiquement.

Carpotroche brasiliensis ENDL. Cette espèce brésilienne est connue sous plusieurs noms vernaculaires, le principal d'entre eux étant *sapucainha.* Elle a fait l'objet d'un nombre appréciable d'études botaniques, pharmacologiques et thérapeutiques (765) (658) (659) (52) (165) (171) (230) (269) (472) (594) (739) (238) (785) ; la teneur en huile des graines est de 41 à 69 p. 100 (514). Déjà connue en 1866 (598) (599) pour son emploi traditionnel dans certaines affections cutanées (eczéma, teigne), l'huile de Sapucainha ne fut employée dans la lèpre qu'en 1920. PECKOLT, en 1869, avait décrit deux acides gras du Sapucainha, les avait nommés *acide carpotrochique* (solide) et *acide carpotrochinique* (liquide à 18°) ; cet auteur avait isolé aussi une substance cristalline, faiblement basique, la *carpotrochine.* Vers 1926, COELHO et MACHADO (200) (493 *bis*) (494) ont attiré l'attention des médecins européens sur cette huile qui avait un pouvoir rotatoire voisin de celui de l'huile de Taraktogenos.

L'analyse chimique de l'huile a été faite par DA SILVA (238), ROTHE et SURERUS (716), KARIYONE et HASEGAWA (406) E. ANDRÉ (20), PAGET (583), COLE et CARDOSO (216) (218). Comparée à l'huile d'Hydnocarpus Wightiana, elle contient des proportions semblables d'acides chaulmoogrique, hydnocarpique et gorlique. PAGET a mis en évidence dans l'huile brésilienne deux composés d'oxydation : les acides *cétochaulmoogrique* et *cétohydnocarpique* de formule :



Ces composés se formeraient de la façon suivante :



ils feraient aussi partie des acides résiduels obtenus au cours de l'analyse

des huiles chaulmoogriques par distillation fractionnée. Les principaux caractères de l'huile de Carpotroche brasiliensis sont les suivants :

P.F. = 21° à 23°

I.J. = 74,9 à 112,8

α_D = + 53° 4 à + 53° 8

Carpotroche grandiflora,

Carpotroche longifolia sont des espèces de l'Hylea amazonienne indiquées par KUHLMANN (426). L'huile des graines de Carpotroche longifolia a un pouvoir rotatoire de + 41° (MATHIVAT : 509).

Huile d'Asteriastigma

Asteriastigma macrocarpa BEDDOME. Cette espèce du sud de l'Inde serait à propager, selon PERROT (621), en raison du volume des graines et de leur richesse en acides cyclopenténiques.

L'huile d'Asteriastigma macrocarpa présente les caractères suivants (20) (597) (514) :

P.F. = 37° à 39°

I.J. = 82,8 à 112,3

α_D = + 43° à + 52° 8

Huile de Mayna

Mayna odorata AUBLET. Cette espèce a été indiquée par KUHLMANN (426) (427) comme succédané brésilien du chaulmoogra. Elle existe aussi en Guyane Française (190). L'huile des graines de Mayna odorata a un pouvoir rotatoire de + 50° 4 (509).

Huile de Buchnerodendron

Buchnerodendron speciosum GURCKE. C'est un arbuste des forêts du Congo qui fournit une huile de teinte jaune paille, voisine de celle d'Hydnocarpus Wightiana (880), et dont les principaux caractères sont :

I.J. = 101,4 à 108,4

α_D = + 48° 8 à + 51° 5

Le fruit de cette espèce renferme un hétéroside cyanogénétique.

Huiles de Flacourtia

Flacourtia cataphracta, ou « Prunier d'Inde », originaire des pays tropicaux, fournit une huile demi-siccative (514).

Flacourtia flavescens WILLD. (188) et
Flacourtia Vogelii HOOK, espèces d'Afrique occidentale,
Flacourtia sepiaria ROXB., espèce indienne, et
Flacourtia Ramontchii L'HER., de Madagascar produisent des fruits comestibles (388) (86) ; les graines de ces espèces ne semblent pas avoir été étudiées.

Huile de Pangium

Pangium edule REINW. (= *Hydnocarpus edulis*). Cette espèce est originaire de Malaisie où elle est connue sous le nom de *Kepayang* (332) (334). Dans l'huile des graines Perkins et Cruz (615) n'ont pas confirmé la présence d'acides du groupe chaulmoogrique que Brill (118) avait cru y voir. Les graines contiennent 21 à 24 p. 100 d'une matière grasse (50 p. 100 dans les amandes) (514), qui présente les caractères suivants :

Point de solidification = 2° à 8°

I.J. = 75 à 113,1

α_D = + 16° 9 (1er choix)
+ 2° 8 (2e choix)

Selon Perkins, le pouvoir rotatoire disparaîtrait par action d'une enzyme. Tous les organes de P. edule renferment un glucoside cyanogénétique (843) (86).

Huiles de Lindackeria

En 1926 Kuhlmann (426) attirait l'attention sur le genre Lindackeria, susceptible de fournir des huiles chaulmoogriques. A la suite des études de Mathivat (509) et de celles, plus récentes, de Adriaens (11), Chevalier a dressé une liste des espèces du genre, certaines étant spontanées en Amérique du Sud, d'autres en Afrique (190). Parmi celles-ci l'espèce *L. dentata*, à la fois africaine et brésilienne, est la mieux connue.

α) Espèces africaines

Lindackeria bukobensis GILG est localisé aux Grands Lacs africains.

Lindackeria Caillei CHEV. a été découvert par Chevalier en Guinée (Dalaba) et au mont Tonkui (Côte d'Ivoire) (188).

Lindackeria cuneato-acuminata (*DE WILD.*) *GILG* existe au Congo.

Lindackeria dentata (*OLIV.*) *GILG* (= *Oncoba dentata OLIV.* [188]). Connu d'abord au Brésil, ce Lindackeria est largement réparti en Afrique, de la Guinée à l'Angola et jusque dans le haut Nil. Le fruit de cet arbuste ressemble à une châtaigne de Gorli, mais il est très petit (10 à 15 mm de diamètre) ; il contient de 4 à 7 graines de 6 à 8 mm/3 mm, entourées sur un côté d'une épaisse arille rouge brique très colorée ; cette coloration disparaît d'ailleurs assez rapidement sous l'action de la lumière et de l'air.

La composition des acides gras des graines de Lindackeria dentata serait, d'après Adriaens, la suivante :

Acide hydnocarpique : 50,75 p. 100
» chaulmoogrique : 11,00 » »
» gorlique : ?
» palmitique : 11,3 » »
» oléique : 13,1 » »
résidus de distillation et pertes : 13,35 p. 100.

Adriaens (11), qui opérait sur des graines déjà anciennes, leur trouvait une teneur en matières grasses de 23,3 à 26,2 p. 100 et notait les caractères suivants :

Poids de 100 graines : 6 à 7 grammes.

Consistance de l'huile : liquide ; elle est limpide à 20°, de teinte

jaune à brun. A température plus basse, des sphérules apparaissent dans la masse.

I.J. (Wijs) = 70,4 83,4

α_D ...... = + 55° 2 + 48° 2

Observations personnelles :

En décembre 1952 une mission botanique, à laquelle participait le Pharmacien-Commandant PETARD, a prospecté la région de Daloa-Man à la recherche de Lindackeria dentata. Grâce à M. BARDIN, Directeur de la Station Expérimentale des Quinquinas de Man, quelques pieds de cette espèce ont été trouvés sur les pentes du mont Tonkui (cf. AUBREVILLE : 60) ; la période de fructification étant passée, seuls de rares fruits subsistaient. Il semble utile de signaler, pour cette espèce, que l'emploi des noms vernaculaires de Dédébroguissé (Attié) et Booua (Yacouba) est géographiquement très limité ; en langue Bété (Daloa) ce Lindackeria se nommerait Kraba-Fafoui. Durant ce court séjour au mont Tonkui il n'a pas été possible de retrouver Lindackeria Caillei que CHEVALIER a décrit comme espèce rare.

En 1954, M. Bonnet, du Centre de Recherches Agronomiques de Sérédou, adressait à l'Institut Marchoux un échantillon de 840 grammes de graines de Lindackeria dentata. Un second échantillon de 715 grammes, mais dont l'identification botanique est moins sûre, provenait de la forêt du Banco. Il avait fallu en Guinée plus de 90 heures de main-d'œuvre pour récolter moins d'un kilo de graines. Ces échantillons présentaient les caractères suivants :

	Lindackeria dentata (Lot Sérédou) (graines très mûres)	*Lindackeria dentata* (Lot Banco)
Poids de 100 graines	7,50 g	8,75 g
Teneur en huile - (extraction par l'éther de pétrole) :	39,1 p. 100	
- (extraction chloroformique) :		47,6 p. 100
a) *Huile de pression à froid*		
Indice d'acide	11,9	
Déviation polarimétrique à 27°		
($CH\ Cl_3$ $\frac{1}{10}$ — 1 décimètre) α_D	+ 41° 8	
b) *Huile extraite par lixiviation à froid* (benzène)		
Rendement :	36,5 p. 100	
d_4^{25}	0,943	
Déviation polarimétrique à 28° : α_D	+ 43° 3	

L'huile extraite par solvant est liquide à 25°, tandis que l'huile de pression forme un gel à cette température. A 25°, après un certain temps, des glycérides solides cristallisent. Cette huile ne présente pas d'odeur particulière, sinon celle de graines oléagineuses fraîches ; elle est colorée en *jaune safran* intense. Le tourteau a une saveur amère ; mis à fermenter avec un peu d'eau il laisse dégager abondamment de l'acide cyanhydrique.

L'analyse de cette huile, qui n'a pu être complétée, a conduit aux observations suivantes :

— les graines de L. dentata d'Afrique occidentale sont plus riches en lipides que celles du Congo analysées par ADRIAENS. Mais la déviation polarimétrique de ceux-ci est assez faible pour une huile chaulmoogrique : elle est nettement inférieure à celle de l'huile d'Hydnocarpus Wightiana et ne correspond pas aux normes fixées par le Codex.

M. LALANDE, Directeur du Centre de Recherches Agronomiques de Sérédou,

qui porte un grand intérêt aux graines antilépreuses, a cultivé une cinquantaine de plants de ce Lindackeria (446). Cet arbuste semble toutefois de peu d'avenir en raison de la petite dimension de ses graines.

Chevalier a décrit une variété *salicifolia* de L. dentala (Ghana) (190).

D'autres Lindackeria africains ont été décrits, mais non analysés ; ce sont :

Lindackeria fragrans GILG de Rhodésie,
» *Gilletii de WILD.* du bas Congo,
» *Mildbraedi GILG* du Kivu,
» *ngounyense PELLEGR.* du Gabon,
» *Poggei GURCKE* d'Afrique centrale,
» *Schweinfurthii GILG* du Congo,
» *Somalensis CHIOV.* de Somalie.

β) Espèces brésiliennes

Kuhlmann (426) a montré l'intérêt que pourraient présenter certaines espèces de Lindackeria provenant de l'Hylea amazonienne et qui fournissent une huile chaulmoogrique. Ce sont (509) :

Lindackeria latifolia ($\alpha_D = +41°5$)
» *maynensis* ($\alpha_D = +48°5$)
» *paraensis* ($\alpha_D = +43°4$)
» *pauciflora* ($\alpha_D = +39°1$) et
» *dentata*, qui est aussi une espèce brésilienne.

Huiles de Flacourtiacées cubaines

En 1944, Roig, Acuna et Rodriguez de la Cruz (705) (706) ont introduit dans la thérapeutique des huiles cubaines qui sont produites par les espèces suivantes :

Casearia alba (1 *bis*) (huile de Jia blanca),
Casearia hirsuta (huile de Raspaluenga),
Laetia americana (huile de Ranilla),
Zuelania guidonia (huile de Guaguasi) ; semblables aux huiles d'Hydnocarpus, de Lindackeria, de Carpotroche, elles sont actives sur la lumière polarisée et contiennent les acides gynocardique (?), chaulmoogrique et gorlique. Les auteurs emploient également l'huile de Rascabarriga (*Samyda grandiflora*). Les esters des huiles cubaines seraient bien tolérés en injections intramusculaires.

Huiles de Flacourtiacées diverses

Parmi les espèces néo-calédoniennes, l'huile extraite du fruit de *Xylosma littoralis DAMKER* aurait une action analogue à celle du Krabao, tandis que l'écorce de *Xylosma suaveolens FORSTER* sert à panser les ulcères (663). Les *Xylosma* sont des Flacourtiacées d'Océanie.

(1 *bis*) Le genre Casearia est classé par Hutchinson dans la famille des Samydacées (388).

Calvo (164), Pesce et Noriega (629) ont attiré l'attention sur des Flacourtiacées à huile chaulmoogrique de Costa Rica et du Pérou.

En dehors des huiles chaulmoogriques, certaines Flacourtiacées, enfin, ont servi comme remèdes antilépreux, par leurs feuilles, écorces, racines, etc... (Voir chap. DROGUES VEGETALES.)

2. — HUILES D'ESPECES CULTIVEES

La falsification des huiles, mais aussi la difficulté de se procurer des graines dans certaines régions, ont conduit à la création de plantations d'espèces chaulmoogriques. Depuis le premier envoi de graines aux îles Hawaï consécutif à la mission Rock (689), des plantations ont été entreprises dans presque toutes les régions tropicales : Afrique occidentale, équatoriale, Congo (881, 882) (254), Amérique du Sud (44) (45) (75 *bis*), îles du Pacifique, Extrême-Orient. Les techniques de culture des Flacourtiacées ont été particulièrement étudiées (503) (27) (32) (33) (170) (46) (577) (629).

Taraktogenos. — On trouve des Taraktogenos Kurzii cultivés à Ceylan (395), aux îles Hawaï (503), au Brésil et en Argentine (518) (170) (709) (786). En Afrique occidentale, quelques Taraktogenos Kurzii ont été introduits à Gouécké (Nzérékoré) par les Pères Blancs en 1931, d'autres par Portères : sur 154 pieds complantés en 1946, 3 seulement avaient un début de fructification en 1954 (Lalande : 446) ; quelques pieds de Taraktogenos fructifient depuis plusieurs années à Bingerville (316).

Hydnocarpus. — Dans beaucoup de plantations ont été acclimatées, en plus de Taraktogenos Kurzii, les deux espèces principales d'Hydnocarpus : anthelmintica et Wightiana ; c'est le cas par exemple des plantations de Sérédou (361 pieds d'H. anthelmintica complantés en 1946 et 79 pieds d'H. Wightiana en 1950), de Pawa et d'Eala au Congo (882) (347). H. Wightiana a été acclimaté en Nigeria (414). Certaines espèces ont été introduites au Brésil (707) (709), à Ceylan (H. anthelmintica, 37), à Pondichéry (442), aux îles Hawaï (H. anthelmintica, H. castanea, H. Hutchinsonii, 503). Lancepleine (1) a pu voir à la mission de Gouécké (Guinée) 150 pieds d'Hydnocarpus anthelmintica importés du Jardin Botanique de Saïgon en 1932. La culture des Hydnocarpus a été intensifiée en 1949 en Gold-Coast par J. H. Elden.

Les analyses faites par Adriaens sur des huiles d'H. Wightiana et d'H. anthelmintica de culture (11) ont montré que celles-ci présentaient des caractères tout à fait semblables à ceux des huiles de cueillette asiatiques. H. Wightiana présente une grande qualité, c'est le faible pourcentage de déchets au décorticage (30-35 p. 100 contre 70 p. 100 pour H. anthelmintica). En mars 1953, le Centre de Recherches Agronomiques de Sérédou adressait à l'Institut Marchoux un lot de un kilo de graines d'H. anthelmintica complantés en 1946. Ces graines présentaient les caractères suivants :

Proportion de coques	71	p. 100
» d'amandes	29	»
Teneur en huile de l'amande sèche	61,6	»
» » de la graine sèche	17,1	»

L'huile, extraite par l'éther de pétrole, présentait des caractéristiques physiques et chimiques analogues aux huiles de cueillette :

Poids spécifique à 20° = 0,952
» » à 30° = 0,945

α_D^{28} (Chloroforme 10 p. 100, 1 décimètre) = + 52° 2

I.J. (Hübl) = 91
I. saponification = 201,5
I. d'acide = 4,5
n_D^{30} = 1,4759

Point de solidification des glycérides = 18° 5

Caloncoba. — Sous l'instigation de plusieurs agronomes, en particulier Grosjean, Castelli (313), Lalande, Bardin (76), quelques plantations de Gorli ont été réalisées en Afrique occidentale : station de Niaouli (Allada, Dahomey), Soubré (268), La Mé, Man, Palimé (Au Togo : 10.000 pieds en 1944 [139 *bis*]), Sérédou (96 pieds), Bingerville (1 hectare) (316) (317) (43). A partir de 1945 on a préféré développer la culture des Hydnocarpus dont les fruits sont nettement plus faciles à récolter et dont l'huile, à bas point de fusion, peut être employée sans transformation (390).

Le beurre du Gorli cultivé a des indices tout à fait comparables à ceux du beurre du Gorli sauvage (313). Des analyses faites par Mlle François et par J. Pelt (609) ressortent les caractères suivants :

	Mlle François (1929)	J. Pelt (1959)
Teneur en huile	48 p. 100	48,7 p. 100
P.F.	44°	41° - 42°
α_D	+ 49° 55'	+ 50° 4'
I.J. (Hanus)	95	96,2

Carpotroche. — La culture de Carpotroche brasiliensis s'est, elle aussi, répandue en Amérique du Sud (26), surtout sous l'impulsion donnée par Mintzer, Souza Araujo, Rolfs et Carneiro (518) (785) (708).

Somme toute les espèces, spontanées ou cultivées, susceptibles de fournir une huile chaulmoogrique, sont nombreuses. Certaines Flacourtiacées produisent des huiles, sans action sur la lumière polarisée, mais qui sont le plus souvent demi-siccatives. Il paraît judicieux de rappeler à ce propos que l'acide gorlique est isomère de l'acide *linolénique*.

c) Dérivés des acides cyclopenténiques - Acides synthétiques analogues

La purification des acides cyclopenténiques, ou encore leur synthèse, l'établissement de leur formule chimique et de leurs propriétés ont fait l'objet de nombreuses études auxquelles restent attachés, principalement, les noms de Power, Barrowcliff, Gornall (448) (449) (450) (79), Shriner, Adams, Stanley (2) (776) (794), Dean et Wrenshall (242), Cole et Cardoso (214) (215) (222), Perkins et Cruz (614) (616) (617) (618) (619), Buu-Hoi, Cagniant et Janicaud (149) (151), Cavier (177), Stefanovic et Pejkovic (798), Wagner - Jauregg et Voigt (871), Burschkiess (128) (131), Moureu, Chauvin et Brunet (540).

Différentes méthodes ont été proposées pour la séparation et la purification des acides gras ; ce sont principalement la *cristallisation fractionnée* des acides (650) (488) (XXVII *g*) ou des sels de métaux lourds (650) (242) (205), la *distillation fractionnée* (des esters en particulier, 242) avec purification par l'intermédiaire de l'amide (685), et, plus récemment, l'*uréido-cristallisation* (180) (505) (609).

Quelques centaines de dérivés d'acides cyclopenténiques, des composés analogues ne renfermant plus le noyau cyclopentène, ont été préparés avec l'intention de déterminer le schéma moléculaire actif en thérapeutique, ou encore d'obtenir des corps plus actifs et mieux tolérés. Parmi les composés synthétiques, l'étude des racémiques, tels que *l'acide DL-chaulmoogrique* et l'acide *DL-hydnocarpique*, a suscité un certain intérêt (618) (101) (102) (377).

L'hydrogénation de la double liaison nucléaire conduit aux acides de la série *dihydrochaulmoogrique*, sans action sur la lumière polarisée (575) (573) (130) (141) (143) (144) (158) (179) (155), l'action de l'iode et des halogènes à des composés d'addition (30) (245) (680). L'acide nitrique, à chaud, scinde le noyau au niveau de la double liaison et forme un composé polymère ; les huiles nitrées, préparées par Vignoli et Bonnet, ont été essayées en thérapeutique (105) (462) (1 *ter*). L'action de l'oxygène de l'air donne naissance à des peroxydes proposés par Baranger pour la thérapeutique (71).

Certains sels (chaulmoograte de cuivre, « carpotrochate » de cuivre : 805, 851 *bis*), des *savons de sodium* en particulier, et surtout des *esters* ont été préparés dans un but thérapeutique ; parmi tous les dérivés, les esters éthyliques des acides naturels (Antiléprol, Hyrganol : 34) sont les seuls qui aient franchi le cap des années avec les glycérides naturels, hydrogénés ou non.

Après les esters d'alcools *méthylique*, *éthylique*, *amylique*, *butylique*, *propylique*, *caprylique*, *benzylique*, *cinnamique*, *oléique*, etc... (612) (374) (159) (130) (279), *du cholestérol* (98), les esters de *phénols* (thymol, résorcine, etc...) (374) (654) (299) (378) (744), les dérivés obtenus à partir des *amines* (373) (742) (595) (736), sont nés les complexes *chaulmoogra-cholestérol-aminoalcool* (67) (301) (303) (304) (72) (XXVII *f*), des combinaisons alcaloïdiques avec la *théobromine*, *la quinine* (579) (639), des dérivés de la *tétrahydropyrone* (885).

Après la synthèse de quelques dérivés soufrés et sulfocyanés (743) (54) (755) ont été préparés des composés *sulfamidés* (56) (280) (417) (865) et, plus récemment, des composés mixtes *sulfone-chaulmoogra* du type *Chaulfone* (cf. chap. SULFONES), ou *sulfoxyde-chaulmoogra* (160), ou encore *Tb I-chaulmoogra* (409).

La préparation de l'*alcool chaulmoogrique* et de ses homologues, à partir des acides gras, a permis la synthèse d'une série d'esters d'alcools cyclopenténiques : *cinnamate*, *palmitate*, *oléate*, *stéarate*, *ricinoléate*, *lactate*, *salicylate*, *aminobenzoate*, *chaulmoograte d'hydnocarpyle* et *chaulmoograte de chaulmoogryle* (29) (126) (127) (142) (136) (138) (147) (152) (156) (302) (424) (736) (737) (741) (864) (407). Sous le nom d'*alcool*

(1 *ter*) Vigne P., Vignoli, Ct. Bonnet, Tivollier. *Marseille Méd.* 1938, *38*, 385-388.

dihydrohydnochaulique Burschkiess (130) et Buu-Hoi *et al.* (152) entendaient un mélange d'alcools dihydrohydnocarpique et dihydrochaulmoogrique issus des acides gras totaux. A partir de cet alcool, ces auteurs préparaient des esters de l'acide *cinnamique, méthylcinnamique, cinnamoyllactique, cinnamoylglycolique*, etc... (132) (133) (135) (138) (150) (153) (156) (302) (655). Plus récemment Buu-Hoi *et al.* (153) préconisaient l'essai d'esters *p. hydroxybenzoïques.*

A partir des acides de la série chaulmoogrique ont été préparés les composés les plus divers, les uns possédant un groupement *phénol, aminophénol, bromo-* ou *chlorophénol* (738) (742) (561) (19) (146), des *quinones* (146) (148), des dérivés chaulmoogriques *organomercuriels* (244) et *organoarséniés* (31). Des combinaisons *phosphorées, calciques* (145) et surtout glycérophosphoriques [Emerson *et al.* 278 ; *Chaulphosphate* de Wagner-Jauregg et Arnold (868) (55) (424)] ont été étudiées. Les plus récentes sont dérivées de l'*ammonium quaternaire* (865) (338).

Un grand nombre d'essais, auxquels sont associés les noms de Adams et de ses collaborateurs, ont porté sur les acides analogues à ceux de la série chaulmoogrique. Les acides gras naturels contenant un nombre pair d'atomes de carbone, des homologues à carbones impairs ont été synthétisés (acide homochaulmoogrique en C_{13}, acide homohydnocarpique en C_{11}, etc... : 729, 553), ainsi que l'acide chaulmoogrylacétique en C_{14} (854). Parmi les homologues inférieurs, *l'acide* Δ *2-cyclopenténylacétique* (574), *l'acide* Δ*2-cyclopentényl-*β*-propionique* (100) (102), *l'acide cyclopenténylcinnamique* (Burschkiess), des dérivés de *l'acide aléprolique* (340) ont été préparés. Adams *et al.* (889) (57), Buu-Hoi *et al.* (151) (150) (140) (142) (161) ont aussi synthétisé des acides cyclopenténiques à chaîne latérale ramifiée et des carbures rattachés à cette série.

Les modifications successives apportées à la molécule chaulmoogrique ont conduit au remplacement du noyau cyclopentène par les noyaux *cyclopentane, cyclopropane, cyclohexane* et *cyclohexène, benzène, toluène, pyrimidine...* (376) (3) (4) (58) (224) (239) (309) (375) (587) (416) (554), ou encore à des acides à deux cycles (80) (239). La synthèse d'un grand nombre d'acides supérieurs ramifiés a, progressivement, abouti à la préparation de composés ne contenant plus de cycle comme l'acide *éthyl-di-n-heptylacétique* de Adams *et al.* (796) ; certains acides synthétiques ramifiés ont une structure analogue à celle des acides supérieurs ramifiés naturels (type *acide phtioïque*) auxquels est attribuée une grande part des phénomènes de nécrose dans la tuberculose (157) (voir aussi Buchi : XVIII).

Une orientation un peu différente a conduit à la préparation de nombreux dérivés non chaulmoogriques de l'*acide cinnamique*, actifs contre des mycobactéries (129) (133) (134) (137) (144) (294) (864), et aux composés antituberculeux (acides succiniques mono- et dialcoylés) de Barry et Mc Nally (80). L'école de Adams a étudié en particulier toute une série d'acides aliphatiques, ramifiés ou non (797) (123) (53) (350) (795) (796) (793). Miyakawa (523) a essayé les acides *caprinique* et *rhodinique*, Toda *et al.* (833) l'acide ω*-anilineundécanoïque*, Johansen et Erickson (XLVIII *a*) l'*acide undécylénique* (Sevinon) qui paraît dépourvu d'action thérapeutique. L'*acide sorbique* (66), qui a des propriétés fongistatiques, ne semble pas avoir été expérimenté.

La plupart de ces composés chimiques n'ont pas été essayés dans la lèpre humaine ; ceux qui l'ont été n'ont, semble-t-il, pas donné de résultats supérieurs ou même égaux à ceux de l'huile de chaulmoogra naturelle. L'apparition des sulfones est en grande partie responsable de l'interruption de certains de ces travaux.

B. — FORMES PHARMACEUTIQUES ACTUELLES

Deux principales préparations chaulmoogriques sont encore d'actualité ; la source d'huile habituelle est Hydnocarpus Wightiana. Ce sont :

a) *Les huiles neutres de chaulmoogra ;*

b) *Les esters éthyliques.*

Les léprologues ont souvent préféré les esters aux huiles ; en effet, sous un même volume, la concentration en acides cyclopenténiques est plus forte dans les esters ; ensuite, les huiles concrètes comme le Gorli ont un point de fusion trop élevé pour être injectées directement. Les huiles liquides, sous climat tempéré, se concrétisent. L'estérification permet d'obtenir des préparations fluides, facilement injectables ; elle autorisait, autrefois, l'utilisation intégrale d'huiles commerciales dont l'indice d'acide était très élevé (775).

a) Huiles neutres de chaulmoogra

Les huiles actuelles d'Hydnocarpus Wightiana présentent une faible acidité, comparable à celle des esters éthyliques bruts (indice d'acide = 5 à 6) ; elles peuvent être neutralisées sans perte appréciable d'acides gras actifs. L'orientation thérapeutique récente est allée vers les huiles, moins irritantes à l'injection, moins onéreuses et cliniquement aussi efficaces que les esters. A la température de 25° ces huiles sont liquides et peuvent être injectées sans préchauffage sous climat tropical.

1) Extraction des huiles.

La crainte de détruire un principe actif encore inconnu a généralement conduit à extraire les huiles fluides par pression des graines mûres à la température ambiante. A Pondichéry, l'huile d'Hydnocarpus Wightiana est préparée de cette façon à partir de graines entières et de graines décortiquées en proportions définies (111) (337). Les graisses concrètes, comme le beurre de Gorli, peuvent être extraites par pression à chaud (317) (318). Le procédé de Guillerm *et al.* (353) (839) consiste à presser à froid la pâte obtenue après macération alcoolique des graines broyées ; il permet d'obtenir une huile de Krabao sensiblement neutre.

L'ancien procédé d'extraction par l'eau bouillante (232) entraîne la perte de la majeure partie des lipides. Plusieurs solvants ont été proposés : l'éther de pétrole (313) (318), le trichloréthylène (621), le tétrachlorure de carbone (295), le mélange alcool-acétone-chloroforme (662), ou encore l'alcool bouillant (318) (352) (608) (609). L'alcool bouillant agit comme solvant des huiles à chaud et comme solvant des acides gras après refroidissement ; il permet ainsi d'obtenir directement des huiles neutres (609).

2) Préparation des huiles thérapeutiques ; huiles neutres.

L'irradiation de l'huile par les U.V. a été préconisée autrefois pour

la stabiliser (433) (342), ou pour « stimuler son activité thérapeutique » (Heden : 367) ; cette technique n'est plus employée. Certains additifs (antiseptiques, anesthésiques, huiles inertes, etc...) ont été proposés : benzyléphédrine, camphre, résorcine, éther, eucalyptol, goménol, gaïacol, phénol... (288) (289) (515) (369) (370) (232) (469) (683) (884). Lowe et De (482) (484) ont décrit les conditions à respecter pour obtenir de bonnes huiles thérapeutiques.

L'huile hydrogénée selon la technique de Chambon (179) a encore la faveur de quelques léprologues.

La préparation qui semble actuellement réunir le plus de suffrages est l'*huile d'Hydnocarpus Wightiana neutralisée*. En 1935 Stevenel (802) écrivait : « L'épuration des huiles n'est-elle pas une erreur thérapeutique ? » et posait le problème de la désacidification pour lequel plusieurs solutions ont été proposées, notamment le procédé original de Pluchon (638), ceux de Cole - Cardoso (212), Talec - Montglond (808), Peirier (607), Labernadie - Guichard (439), Rivoalen (687), Basu - Mazumder (83). Car le malade n'accepte pas les huiles acides. En injections intraveineuses, surtout, l'huile acide est très mal supportée et provoque de la toux. Il convient donc de rechercher les huiles de faible acidité ; celle d'Hydnocarpus Wightiana est particulièrement indiquée car elle s'acidifie très peu avec le temps. L'huile pour injections intraveineuses doit être neutralisée aussi parfaitement que possible ; un procédé dérivé de celui de Rivoalen (687) a été mis au point, dans ce dessein, à l'Institut Marchoux (cf. Annexe I).

b) Esters éthyliques

A partir des huiles ont été préparés, notamment par Perkins (612), un certain nombre d'esters d'*alcools* et de *phénols ;* peu d'entre eux ont dépassé le stade du laboratoire. A part l'ester *benzylique* (290) (291) qui eut autrefois une certaine faveur, seuls les *esters éthyliques* ont trouvé un large emploi en thérapeutique. Les esters éthyliques totaux sont habituellement désignés sous la dénomination impropre de « *Chaulmoograte d'éthyle* » et ont été spécialisés sous les noms d'*Antiléprol* [Bayer (259) (34) (768) (381 *bis*)] d'*Hyrganol* (Poulenc-Specia) (34), de *Moogrol* (Burroughs-Wellcome), de *Gynol* (Dausse), de *Taraktyl* (Rangel-Pestana : 509), de *Chaulmestrol* (Winthrop : 274), de *Chaulmoogrol* (avec huile camphrée : 667), d'*Antilebbrine* (avec huile de foie de morue : 667, 469), d'*Hœchst 4828 a* (avec huile d'os : 712, 811, 853), de *Jantol Bayer* (711).

1) Préparation.

Les méthodes de préparation du chaulmoograte d'éthyle ont été décrites en détail ; rares sont celles qui partent de l'alcool absolu ; l'alcool à 95° ou 96°, dont l'estérification est moins aisée, est le plus souvent employé, sans doute pour une question de prix de revient. Selon les anciennes techniques, les acides gras étaient estérifiés en milieu acide (HCl, SO_4H_2) soit à chaud, soit à froid (17) (96) (352) (243). Des techniques plus récentes, moins longues et moins laborieuses, permettent une estérification directe à partir des glycérides ; elles sont dérivées de la méthode d'*alcoolyse* directe de Haller (356) et se pratiquent en milieu sulfurique, à chaud ou à froid (610) (611) (612) (208) (209) (211) (212) (167) (168) (551) (LXXIV *bis*) (354) ou en milieu chlorhydrique (113) (839).

Pour limiter la réaction inverse, plusieurs modifications ont été proposées (69) (13) (16) (172) (710). Souvent les esters éthyliques ont été préparés avec des moyens de fortune, dans les territoires où l'endémie lépreuse sévissait (162) (858) (229) (480). Certaines techniques d'estérification ont été largement diffusées (38) (39) (41) (XXVIII *a*) (226) (481). Une méthode originale consiste à estérifier l'huile, au fur et à mesure de son extraction, par l'éthanol à ébullition (352) (609) ; J. Pelt et M^lle^ M.-Th. François ont obtenu de cette façon un rendement de 48 p. 100 (P/P) en esters éthyliques à partir des graines de Gorli.

Préparation des esters éthyliques à l'Institut Marchoux de Bamako (393)

L'ancien procédé de Perkins, adopté par la Commission Consultative de la Lèpre en 1946, a été remplacé par celui de Cole et Cardoso (212), pour la préparation des esters éthyliques d'Hydnocarpus Wightiana et de Caloncoba echinata (cf. Annexe II).

2) Esters distillés.

L'étude de la distillation des esters sous pression réduite a été faite, non seulement pour déterminer la composition chimique des huiles et obtenir les acides gras à l'état pur (242) (361) (223) (11), mais aussi pour préparer des produits à usage thérapeutique, incolores, de meilleure présentation (683). Les esters distillés n'ont pas recueilli beaucoup de suffrages chez les malades. Cole et Cardoso (212) ont conseillé de distiller les esters provenant d'huiles anciennes, de façon à en éliminer les produits de décomposition ; mais les esters non distillés, préparés à partir d'huiles fraîches, sont préférables car la distillation, pratiquée même sous vide poussé, ne fait qu'accroître la décomposition des acides gras. La distillation dans des récipients d'argent a été aussi conseillée (777).

c) **Conservation des préparations chaulmoogriques**

La conservation de l'huile neutre en ampoule de verre (cf. Annexe I) est absolument parfaite ; ainsi un échantillon, entièrement décoloré après une exposition solaire de 18 mois, a présenté les indices suivants :

Avant : I.J. = 97 ; α_D^{29} = + 58° 20' ; I.A. = 0,05

Après : I.J. = 98 ; α_D^{29} = + 59° 10' ; I.A. = 0,10

Un ester de chaulmoogra gaïacolé et conservé en ampoules dans des conditions identiques a un pouvoir rotatoire non modifié.

Pour la conservation en flacons multidoses il est nécessaire de faire une étude préalable de l'action des chaulmoogriques sur les bouchons ; certaines qualités de caoutchouc synthétique résistent assez bien à l'action des huiles et des esters (394).

d) **Propriétés irritantes des préparations chaulmoogriques** (232)

En 1924 Wade notait des réactions locales (douleur, induration, inflammation) à la suite d'injections intramusculaires d'esters éthyliques de chaulmoogra (863) (860) (861). Roy observa des ulcérations après injections intradermiques d'esters (723). Les esters ont été parfois mélangés à l'huile de chaulmoogra, bien mieux tolérée, et additionnés de camphre (591) (592) (667) (883) (884). L'ester propylique serait moins

irritant que le chaulmoograte d'éthyle (872) ; les avantages de l'ester butylique sont discutés (363) (872).

Paget *et al.* (584) (585) ont attribué les propriétés irritantes des préparations chaulmoogriques à divers facteurs : *acidité* (huile et esters), *alcalinité* (savons), *action hémolytique* (savons), *auto-oxydation* des acides gras, présence de *sous-produits* apparus au cours des transformations. Certaines huiles (Taraktogenos Kurzii, Hydnocarpus anthelmintica) fixent facilement l'oxygène (545) (546) pour donner naissance à un acide lactonique, à de l'acide formique et à des peroxydes (ozonides) (68) (71) (423) (584) (585). L'huile d'Hydnocarpus Wightiana est beaucoup plus stable.

En 1935, M^lle^ François (314) (628) recommandait la sélection des graines et leur stabilisation par le procédé de Perrot.

En 1938, De (240) décrivait les conditions techniques à observer pour obtenir des huiles d'acidité faible, pauvres en peroxydes (232). Nolasco (567) attribuait les propriétés irritantes aux composés cyclopenténiques eux-mêmes. Mais Cole montrait en 1938 (210) qu'elles étaient dues aux produits de décomposition des acides chaulmoogrique, hydnocarpique et gorlique, le plus labile d'entre eux étant l'acide gorlique.

Ces propriétés irritantes des préparations chaulmoogriques sont en réalité de deux types. En effet :

1° Les huiles anciennes, rances et très acides, les produits préparés à partir de ces huiles, ou encore les esters pyrogénés provoquent une irritation consécutive à l'injection ; ce phénomène peut être facilement évité par l'emploi de produits frais et neutres ;

2° Un ester neutre, sans additif, préparé dans les meilleures conditions, injecté par voie intramusculaire à la dose classique de 4 ml provoque, *in situ*, une douleur assez tenace qui apparaît dans les 48 heures environ qui suivent l'injection. Souvent une induration peut s'installer, notamment lorsque l'ester est additionné d'un anesthésique tel que le p. aminobenzoate de butyle. Il s'agit sans doute d'une réaction inflammatoire locale consécutive à la résorption du produit.

Ce phénomène est particulièrement net après l'injection d'esters de Gorli ; au contraire l'huile neutre d'Hydnocarpus Wightiana est beaucoup mieux tolérée.

Le mélange suivant est absorbé généralement sans réaction douloureuse, par voie intramusculaire :

— Esters éthyliques de Gorli : 2 ml ;

— Huile neutre d'Hydnocarpus Wightiana : 2 ml ;

— Gaïacol : 160 mg.

Cochrane (XXVI *d*, p. 222) a prescrit une formule analogue pour les injections intradermiques.

Esters créosotés, esters gaiacolés, esters iodés.

L'addition de *benzocaïne* (398) ou de *benzyléphédrine* (288) (289) aux préparations semble inutile et même à déconseiller pour les motifs indiqués ci-dessus.

Une vieille médication contre la lèpre, la *créosote* (466) fut essayée aux îles Philippines, associée au chaulmoograte d'éthyle (734) (861). Employée par voie buccale ou parentérale la créosote semblait stimuler l'appétit et participer ainsi à l'accroissement pondéral des malades (734). La créosote, d'activité douteuse dans la lèpre, présente néanmoins des propriétés antiseptiques, anesthésiques ; elle agirait aussi comme agent stabilisant, empêchant l'auto-oxydation des acides gras (241) (310). Paget, Trevan et Atwood (585) ont étudié l'effet de plusieurs phénols sur la stabilité des esters ; l'adjonction de *thymol* (195 *bis*), de *gaïacol* dans la proportion de 4 à 5 p. 100 (458 *bis*) ou de *créosote* dans celle de 4 à 10 p. 100 (241) (310) est devenue classique.

L'action locale irritante a été aussi attribuée à la présence de la double liaison dans le noyau cyclopentène ; l'hydrogénation des huiles et des esters a été conseillée (363) (328) (719).

Dès 1922, Valenti (850) avait présenté une huile de chaulmoogra iodée à 8 p. 100 ; l'iode se fixe sur la double liaison et conférerait à l'huile des propriétés neurotropes. Différentes préparations chaulmoogriques iodées à 0,5 p. 100, à 1 p. 100 (esters principalement), ont été appliquées en thérapeutique (202) (203) (204) (213) (646) (525) (526) (443) (42) (771) (421) (412) (182) (253) (449). Rodriguez a conseillé l'emploi d'esters iodés et créosotés (646). Selon Tisseuil (827) l'huile de chaulmoogra iodée (0,9 p. 1.000) est aussi active, en injections intradermiques, que l'huile de chaulmoogra naturelle. Le chaulmoograte d'éthyle iodé, toutefois, s'oxyde facilement à l'air s'il ne contient pas d'additif phénolique (585). Dans une notice relative au *Moogrol* (esters éthyliques d'huile d'Hydnocarpus) la société Burroughs-Wellcome & C° présentait les résultats de quelques essais de laboratoire :

	INTENSITE D'IRRITATION (Unités arbitraires)
Moogrol - Flacon plein, B.E.	0,5
- à demi-vide, ouvert	19,0
Moogrol iodé - Flacon plein, B.E.	0,0
- à demi-vide, ouvert	24,0
Moogrol créosoté à 4 p. 100 - Flacon plein, B.E.	0,0
- à demi-vide, ouvert	0,0

Autrefois les esters éthyliques étaient présentés, le plus souvent, en flacons de forte capacité. Il est d'ailleurs remarquable de constater que ces préparations, conservées et injectées dans des conditions médiocres, ne causaient pratiquement jamais d'abcédations. Ces esters présentaient, semble-t-il, une bonne tenue malgré l'exposition à l'air, à la chaleur et à la lumière. Les esters créosotés et les esters gaïacolés, soumis à ces influences, se conservent assez bien.

C. — PROPRIETES PHARMACODYNAMIQUES

a) Chaulmoogriques et bacilles acido-résistants

Il n'est pas prouvé actuellement que les acides de la série chaulmoogrique aient une activité bactéricide ou bactériostatique directe sur le bacille de la lèpre humaine. Il est admis que les études faites dans ce sens concernaient des germes de culture, identifiés incorrectement à

Mycobacterium lepræ. A défaut de culture et de lèpre expérimentale, les chercheurs se sont adressés à des mycobactéries cultivables et à des affections transmissibles aux animaux comme la « lèpre » murine et la tuberculose expérimentale. Mais les contradictions observées récemment entre la chimiothérapie antibactérienne expérimentale et la chimiothérapie antilépreuse (à propos des sulfones et de l'isoniazide en particulier) ont montré qu'il n'était pas possible de prévoir le comportement, dans la lèpre, d'une substance reconnue active sur les mycobactéries au laboratoire.

Il semble utile aussi de préciser que le défaut de normalisation des techniques a souvent conduit les expérimentateurs à des conclusions contradictoires.

Activité in vitro. — L'expérimentation *in vitro* des huiles chaulmoogriques est difficile à réaliser dans des conditions reproductibles. C'est souvent un problème de répartition *homogène* d'une phase huileuse dans une phase aqueuse. Sous forme de *savons* alcalins, hydrosolubles, les dérivés chaulmoogriques possèdent, comme les savons préparés à partir d'huiles inactives, des propriétés physico-chimiques particulières qui leur confèrent un pouvoir antiseptique. Aussi des essais témoins faits, les uns avec une huile d'arachide, d'autres avec un savon d'arachide, par exemple, aboutiront-ils à des résultats discordants. La composition du *milieu de culture*, riche ou pauvre, intervient aussi : dans certaines conditions, même l'huile d'olive (237), et l'acide oléique (517) peuvent inhiber la croissance du bacille tuberculeux. Sur certains milieux, au contraire, les huiles, y compris celle de chaulmoogra, seront sans action (237). Le développement des bacilles est aussi lié à l'*aire de contact* de ceux-ci ; il n'est pas identique en profondeur et en surface (261). l'inhibition varie encore selon la *quantité de germes ensemencés*, les doses faibles étant les plus sensibles à l'action des inhibiteurs (237).

L'activité des préparations chaulmoogriques a été déterminée principalement sur les bacilles de la *fléole*, de la *tuberculose humaine*, de la *tuberculose aviaire*, sur le bacille de Stéfansky, des bacilles acido-résistants provenant de diverses souches de l' « *American Type Culture Collection* » et dénommés improprement « Mycobacterium lepræ », ou encore sur des souches de Kedrowsky, de Vaudremer, etc... Les essais ont porté tant sur l'activité bactéricide que sur l'activité bactériostatique.

Les *savons de sodium* préparés à partir des huiles de chaulmoogra présentent, *in vitro*, une activité relativement importante. Ainsi, selon Walker et Sweeney (873) ils seraient bactéricides à [10^{-5}] (m) et encore actifs à [10^{-6}] ; ; cette action serait limitée au groupe des bacilles acido-résistants. Schobl (754) admet pour les savons des taux inhibiteurs plus élevés, de l'ordre de [3×10^{-3}] à [6×10^{-4}]. L'hydnocarpate de sodium serait vingt fois plus actif que le chaulmoograte (754) (487). Pour Dikshit (256), l'hydnocarpate de sodium agit sur le bacille tuberculeux à [2×10^{-5}], mais en milieu défavorable (bouillon glucosé). Dubois (261) (262) obtient, en tenant compte des critiques de Prigge, une inhibition de la culture du bacille aviaire avec des dilutions de savons de [5×10^{-2}]

(m) [ ] signifie : à la concentration de...

à [2 × 10^{-4}]. Stanley, Adams, Coleman *et al.* (796) constatent une activité variable selon l'origine des savons, ceux d'Hydnocarpus Alcalæ étant moins actifs que ceux de Taraktogenos Kurzii ; celle-ci est également variable ([10^{-4}] à [1,25 × 10^{-5}]) selon les souches de pseudo-bacilles lépreux. Des essais témoins ont montré que le savon médicinal, placé dans des conditions identiques, avait une activité inhibitrice moindre, mais non négligeable. Pour Dubois, le savon ordinaire, à concentration assez élevée, a une action bactéricide aussi marquée que les savons chaulmoogriques. Toutefois, *in vitro*, l'hydnocarpate de sodium n'aurait aucun pouvoir bactéricide sur Mycobacterium lepræmurium (Lowe : 483).

Sur Mycobacterium Marianum et sur une autre souche acido-résistante isolée de lépromes (A.R.L.), le *chaulmoograte de potassium* montre une activité bactéricide ; mais sur ces mêmes germes l'huile de chaulmoogra est très peu active (181).

L'action bactéricide ou bactériostatique d'une série de dérivés des acides cyclopenténiques, des composés *analogues* (cyclopropyl, cyclopentyl, cyclohexyl, etc...) a été étudiée par Adams, Stanley et leurs collaborateurs (2) (3) (4) (53) (57) (58) (123) (224) (309) (350) (793) (795) (796) (797) (889). Les sels de sodium des acides de ces séries ont montré une activité comparable à celle des savons de la série chaulmoogrique, quand les poids moléculaires étaient compris entre certaines limites correspondant à un nombre de 15 à 18 atomes de carbone. D'autres composés, tels que les ω-cyclohexylalcoylamines, ont une activité similaire (224). Les auteurs américains ont trouvé une relation entre l'activité bactéricide de ces composés et leur action sur la tension superficielle. Ils ont été conduits enfin à étudier des acides ramifiés qui ne sont plus cycliques : parmi ceux-ci l'*éthyldi-n-heptylacétate* de sodium s'est montré le plus intéressant (796). Toutefois Anderson *et al.* (19) ont trouvé ce composé moins actif que les chaulmoograte de sodium et d'éthyle. Et les essais cliniques de l'éthyl di-n-heptylacétate n'ont pas été très satisfaisants.

Si l'accord unanime a été réalisé à propos de l'activité *in vitro* des chaulmoogriques sous forme de savons, il n'en est pas de même pour les huiles et les esters. Souvent, certains essais pratiqués, à des dilutions variées, sur des bacilles tuberculeux humains, bovins et aviaires, sur le bacille de Timothée (bacille de la fléole), le Streptothrix de Deycke, le bacille de Stéfansky, ont montré une activité bactéricide ou bactériostatique des huiles et des esters de Taraktogenos, d'Hydnocarpus, de Calon-coba (n). L'huile « inactive » de Gynocardia odorata elle-même aurait une activité (85). En présence d'huile de chaulmoogra, le bacille de Stéfansky perd sa vitalité en quelques jours (125). Les acides cyclopenténiques isolés par Cole et Cardoso (aléprique, etc...) auraient, eux aussi, une action inhibitrice (789). Le chaulmoograte d'éthyle naturel serait plus actif que le chaulmoograte d'éthyle de synthèse (507) (508). Plusieurs auteurs montrent que cette activité est limitée à des souches de bacilles acido-résistants.

Quelques expérimentateurs au contraire apportent des conclusions fort différentes. Ainsi Kolmer, Davis et Jager (418) n'observent aucune action sur la croissance et la virulence du bacille tuberculeux, de l'huile de Taraktogenos pure ou diluée. Rogers *et al.* (703) émettent un doute sur l'action inhibitrice *directe*, en précisant que le morrhuate de sodium,

(n) Cf. (475) (873) (754) (752) (260) (261) (262) (841) (496) (497) (778) (487) (132) (431) (507) (97) (524) (279).

peu actif *in vitro*, agit cependant dans la lèpre. Advier et Peirier (12) (602) n'observent, après un mois, aucune activité de l'huile de Taraktogenos ; après trois mois cependant, certaines cultures dépérissent, mais de façon inconstante, et de préférence avec les *savons* et les *esters*. Darzins (237) entreprend de faire le point de cette question et montre qu'en faisant varier les conditions expérimentales (voir plus haut), les résultats sont contradictoires. Pour Jouin et Buu-Hoi (402), les dérivés chaulmoogriques, *in vitro*, ont une activité de l'ordre de 10^{-3} sur le bacille tuberculeux aviaire en milieu de Sauton, ce qui est faible ; une double liaison dans le noyau exalte dix fois cette activité.

L'expérimentation *in vitro* tend à montrer que l'activité inhibitrice la plus élevée serait obtenue avec les *savons*. G. Valette *et al.* (851) admettent pour le chaulmoograte de sodium (comme pour l'oléate, le ricinoléate) une action antiseptique qui s'exercerait sur les lipides cellulaires et en particulier la lécithine ; cette action serait liée à la perméabilité de la cellule. Mais l'emploi des *savons* en thérapeutique humaine est très rapidement limité ; en effet, leur hydrolyse est intense aux pH voisins de la neutralité (315) ; leur activité superficielle ensuite, importante surtout pour ceux qui dérivent d'Hydnocarpus Wightiana, entraîne des phénomènes hémolytiques et thrombosants (544) (XLVII).

L'activité des chaulmoogriques sur les mycobactéries de culture, même si elle était certaine, n'entraînerait pas, *a fortiori*, une activité directe sur le bacille de Hansen. Ainsi l'isoniazide, dont les propriétés antituberculeuses sont indiscutables, n'a pas d'action sur Mycobacterium lepræ.

b) Action in vitro sur tissu lépreux

Activité antibactérienne chez l'animal

Manalang (496) (497), par ses essais sur des ganglions lymphatiques prélevés sur le cadavre d'un lépreux, a montré que le mélange de Mercado (huile de chaulmoogra - huile camphrée - résorcine) faisait disparaître les bacilles alors que l'huile et les esters iodés leur faisaient perdre l'acido-résistance.

Pour Lowe (483), les préparations chaulmoogriques inactives, *in vitro*, sur le bacille de Stéfansky, seraient cependant actives *in vivo* et auraient une action indirecte dans la « lèpre » murine. Selon Markianos (501), Berny et Mauzé (91) l'Alepol (savon de chaulmoogra) et le « caloncobate » de soude n'ont aucune action sur l'évolution de la « lèpre » murine. Mais Burschkiess (130) trouve une activité, chez la souris, aux esters de l'acide chaulmoogrique et de l'acide dihydrochaulmoogrique. Pour Tisseuil (821), chez le rat, une émulsion d'esters éthyliques retarde l'évolution des lépromes au début, mais semble ensuite l'accélérer. Kawamura et Uchida font une étude comparée du chaulmoogra et des autres huiles (411). Sato (749), avec l'huile de chaulmoogra, obtient des résultats relativement bons, mais temporaires. Avec l'huile d'Hydnocarpus, Tanimura *et al.* (812) observent une inhibition de la formation de tissu granuleux chez le rat inoculé ; l'huile de chaulmoogra agit contre la « lèpre » murine, notamment en stimulant la résistance des animaux (813). Nishimura et Masuda (563) considèrent l'huile comme inefficace contre l'infection de la souris, et en revanche manifeste sur l'infection du rat. Les esters d'alcools cyclopenténiques, comme les *rhodanates d'hydnocar-*

pyle et de *chaulmoogryle* (et aussi le *rhodanate d'oléyle*) se sont montrés efficaces contre l'infection du rat (864) (866). Il en est de même pour les esters cinnamiques (864) et les esters chaulmoogryl-β-phosphoriques ; mais les dérivés α-phosphoriques seraient inactifs (424) (55). L'*oléate* et le *laurate* d'éthyle auraient peu d'influence sur l'évolution de la « lèpre » murine expérimentale (810).

Sur la souris infectée par le bacille tuberculeux aviaire, Fischl (300) n'a pas rencontré de préparation chaulmoogrique sensiblement efficace. Parmi les nombreux dérivés du chaulmoogra expérimentés sur la tuberculose animale, les esters cinnamiques seraient actifs (655) (869) et supérieurs aux préparations chaulmoogriques classiques en thérapeutique humaine (150). La tuberculose du cobaye serait plus sensible à l'action de la streptomycine lorsque le bacille est en présence d'un chaulmoogrique (779).

Hempel (372) a trouvé un certain antagonisme entre dérivés chaulmoogriques et savons alcalins (palmitate, oléate...), et tenté d'expliquer ainsi la nécessité d'une surcharge en chaulmoogra pour éviter la réversibilité des échanges.

Un manque d'homogénéité indiscutable entre toutes ces expériences empêche une comparaison rigoureuse des résultats. Des effets inhibiteurs ont été obtenus avec l'huile d'olive, l'huile de ricin, l'huile de foie de morue et avec les savons dérivés de ces huiles (517) (524) (486). Des effets bactéricides ont été démontrés en plaçant des bacilles dans un milieu huileux pur ; ces conditions sont évidemment loin d'être réalisées en thérapeutique antilépreuse. Mais, comme le note Weitzel (878), l'effet observé *in vitro*, sur le bacille tuberculeux, avec toute une série de corps gras, est trop faible pour présenter un intérêt pratique, et les résultats obtenus *in vivo*, même avec les produits ramifiés, sont très décevants.

La faible activité des chaulmoogriques sur les formes de lèpre riches en bacilles n'est pas non plus en faveur d'une activité bactéricide ou bactériostatique directe. C'est la thèse que soutenait E-M. Gal en 1943 et qui demeure valable (325).

La recherche de dérivés chaulmoogriques et de composés analogues, plus actifs que les glycérides et que les esters, a souvent été limitée par un problème de prix de revient ; un grand nombre de ces produits ont montré aussi des propriétés irritantes. Les longs traitements chaulmoogriques nécessitent l'emploi de médicaments bien tolérés.

c) **Toxicité - Action physiologique - Métabolisme** (o)

> « *C'est presque une loi que les corps qui possèdent une double liaison dans leur molécule sont plus toxiques que les corps saturés.* »
>
> Loew (1893).

Le terme « chaulmoogra » est scientifiquement néfaste : la littérature (et ce texte en fait partie dans la mesure où il la reproduit) désigne fréquemment sous ce nom plusieurs espèces, dont les propriétés physiologiques ne sont pas *a priori* superposables, et qui, autrement, auraient sans doute été identifiées et étiquetées.

(o) Voir aussi : Troisième partie « Thérapeutique et S.R.E. ».

Si l'on fait abstraction des hétérosides cyanogénétiques localisés dans les téguments des graines ou dans la pulpe des fruits de Flacourtiacées, et dont les propriétés toxiques ont été mises à profit notamment pour la capture du poisson, il demeure que les huiles et dérivés chaulmoogriques ont une certaine toxicité propre. C'est ainsi que l'année 1911 a vu, en Allemagne, une série d'empoisonnements provoqués par une margarine préparée à partir d'une huile optiquement active et qui provenait probablement d'un Hydnocarpus (265) (817) (225) (621). En 1940, Moriya (535) a relaté un cas d'intoxication par l'huile de chaulmoogra.

En 1897, Lewin (471) (801) déclarait l'huile de « chaulmoogra » toxique pour la grenouille à la dose de 100 mg. Un lézard de 4 g est tué par l'injection de 1/10 de ml d'huile de Caloncoba (602). La dose léthale d'huile (il s'agit généralement d'Hydnocarpus Wightiana) est, par *voie sous-cutanée*, de 3 à 6 ml par kilo pour le cobaye (669) (670) (154), de 0,5 à 1 ml par kilo pour le chien (154) (323) et de 5 ml par kilo, *per os*, pour le lapin (675). L'hydnocarpate d'éthyle, injecté par *voie veineuse* chez le lapin, provoque la mort à la dose de 0,5 ml par kilo (675). Par cette même voie l'huile de Taraktogenos est toxique pour cet animal à la dose de 0,15 ml/kg (753) (263), de 0,05 ml/kg pour la souris (263) ; elle est mortelle à 0,50 ml/kg pour le rat et pour le lapin (263). En injections sous-cutanées chez le rat la dose léthale des esters éthyliques (Carpotroche et chaulmoogra) est élevée, de l'ordre de 35 à 50 ml par kg (506) (274).

Chez le lapin, la toxicité se manifeste par une excitation du système nerveux central avec anorexie, nausées, vomissements (271). Des doses mortelles provoquent des convulsions comparables à l'intoxication strychnique, avec paralysie, surdité, cécité (675) (747). Chez le lapin soumis à des doses mortelles s'observe une diminution du calcium sanguin avec fuite du calcium par les urines, les fèces, et tétanie consécutive (674). Mais chez le rat la mort est due à un œdème pulmonaire très important (263). Chez le chien, la toxicité se manifeste par l'abaissement de la pression carotidienne (dyspnée, polypnée) et la mort survient par arrêt respiratoire (XXII *b*). L'action dépressive est particulièrement sensible avec l'ester chaulmoogrique de la choline (273). Expérimentalement, l'action hypotensive de l'huile de chaulmoogra peut être combattue par « immunisation » au moyen de faibles doses (139).

On constate aussi une irritation rénale avec albuminurie, hémoglobinurie, et parfois des lésions de type néphrotique particulièrement caractéristiques après l'injection de savons (hydnocarpate de sodium) (675) (682) (319). Certaines préparations ont un effet hémolytique important (273) (675).

Des doses mortelles provoquent la congestion des poumons, du foie et des reins du chien (323). Des doses successives d'huile ou de dérivés chaulmoogriques s'accumulent au niveau du foie et provoquent une congestion des reins et des capsules surrénales chez le cobaye (669). Les signes toxiques observés sont ceux des troubles surrénaux, avec baisse importante d' « hormone corticale » et d'acide ascorbique au niveau de cette glande (154) (669). La toxicité est due à la double liaison du noyau cyclopenténique ; elle s'observe aussi avec l'*acide gorlique* (669) ; elle disparaît avec l'emploi de dérivés hydrogénés (747), qui ne diminuent pas le taux d'acide ascorbique. Elle s'atténue si l'on injecte, en même temps

que les chaulmoogriques, du *cholestérol* et de la *vitamine C* (671). L'acide *cyclopenténylacétique* est un poison violent à effet central pour les animaux à sang chaud (90) (552).

Valenti (849) et Martins (506) ont observé l'effet des huiles de chaulmoogra et de sapucainha sur le *cœur* et les *muscles striés* de la grenouille : ces deux auteurs ont constaté un ralentissement du rythme cardiaque avec légère élévation du tonus. Sur les muscles striés il se produit, avec des fortes doses, une phase de relâchement plus lente et une diminution du tonus.

Read avait montré que de petites doses thérapeutiques d'hydnocarpate d'éthyle, contrairement aux doses toxiques, favorisaient la rétention calcique chez le chien (674). Pour Servino et Gambini (769), l'huile de chaulmoogra aurait des propriétés antirachitiques analogues à celles de la vitamine D. Toutefois le traitement chaulmoogrique n'aurait aucune influence sur la calcémie des lépreux (227). Il ne semble pas que ces différentes expériences aient été accompagnées de l'étude du bilan calcique.

L'hydnocarpate d'éthyle, injecté chez le chien par voie veineuse, produit une augmentation marquée du flux lymphatique (675). Les effets des préparations chaulmoogriques sur les ganglions, sur le système réticulo-endothélial, sur la formule sanguine, sont importants (o). Rao (668) aurait trouvé que le taux de globulines sériques des lépreux était encore accru à la suite d'injections de dérivés d'Hydnocarpus. Dans les formes graves de lèpre en particulier, le taux de cholestérolémie est très abaissé ; le traitement chaulmoogrique l'élève (191) (296) (341) (447) (504) ; il n'a pas été précisé si cette action hypercholestérolémiante était primitive et directe.

Les doses thérapeutiques de 5 ml d'huile neutre (Hydnocarpus Wightiana), injectée trois fois par semaine (Laviron-Lauret : 459), ne provoquent aucun phénomène toxique chez l'homme. Les enfants tolèrent mieux les chaulmoogriques que les adultes, et Moura Costa leur injectait de 0,2 à 0,3 ml d'esters éthyliques par kg trois fois par semaine, sans observer de phénomènes d'intolérance (539). Schujman utilise couramment, dans les formes bacillifères de l'adulte, des doses élevées de 30 ml et plus par semaine (764). Les huiles sont employées indifféremment par les voies intradermique, sous-cutanée, intramusculaire ou intraveineuse. Toutefois les injections nombreuses à intervalles rapprochés provoquent des réactions locales et, parfois, la voie intraveineuse demeure la seule accessible pendant un certain temps. L'huile neutre (indice d'acide $< 0{,}05$) est extrêmement bien tolérée (321) alors qu'une huile acide, injectée dans la veine, irrite le tissu pulmonaire, provoque immédiatement la toux, une hyperthermie et parfois le collapsus cardiaque (LXXX *bis*). La voie intra-artérielle serait encore préférable (826) (62), mais peu commode en thérapeutique. Les esters sont moins bien tolérés que l'huile en injections intraveineuses, et provoquent : toux, dyspnée, élévation thermique (666) ; expérimentalement, chez le lapin, ils causent des lésions du tissu pulmonaire (320). Chez l'animal un traitement prolongé et régulier, à doses progressives, augmente la tolérance aux chaulmoogriques (679). La voie buccale n'est plus employée ; c'est elle qui présente le plus d'inconvénients : mauvaise tolérance, action émétique, mauvaise absorption (1) (271) (272). Si des troubles oculaires ont été signalés (322), il ne semble pas qu'il faille les rapporter à la thérapeutique.

L'huile de chaulmoogra est réputée antipsorique, sur la gâle humaine (cf. Gorli) comme sur la gâle du chien (73). Mais des expériences sur les propriétés insecticides des acides gras ont montré que l'acide chaulmoogrique était dépourvu de toxicité, par voie digestive, pour la larve de Musca vicina (470). L'hydnocarpate de sodium (Alépol) aurait une action anthelminthique s'exerçant sur certains toenias et microfilaires (256) (LIV *b*).

Chez le chien à jeun les esters éthyliques ou benzyliques introduits dans le duodénum sont absorbés au niveau de l'intestin ; la lymphe, laiteuse à la première heure, s'éclaircit en trois à cinq heures (78). L'huile serait absorbée plus rapidement par voie intramusculaire que par voie sous-cutanée (872). L'introduction de chaulmoogriques *in situ*, soit par voie intradermique, soit autour des troncs nerveux, provoque une réaction inflammatoire avec apparition de mononucléaires qui pourraient agir comme laboratoires de transformation de l'huile et de ses dérivés (571) (572). Injectée par n'importe quelle voie l'huile de chaulmoogra se fixe dans les ganglions lymphatiques (569) (570) ; la saponification de l'huile serait à l'origine des cellules géantes observées dans les ganglions des lépreux traités (804).

Un traitement chaulmoogrique prolongé conduit à une accumulation, à une saturation progressive de l'organisme (682). Si, aux doses toxiques, le chaulmoogra provoque une infiltration graisseuse du foie (872) (675), toutefois, aux doses thérapeutiques, il n'accroît pas la quantité de graisses de réserve ; il augmenterait cependant la quantité d'acides gras saturés (422).

Walker, McArthur et Sweeney n'ont pas observé de racémisation rapide de l'acide *D*-chaulmoogrique dans l'organisme (872) (271). L'animal est incapable de détoxiquer rapidement des doses cumulées (Read : 679). Walker *et al.* ont retrouvé des substances optiquement actives dans le foie, le sang, la graisse des lapins qui avaient reçu de fortes quantités quotidiennes de chaulmoogriques. Pour Read (679), l'élimination urinaire de petites doses de dérivés se ferait sous forme sulfoconjuguée. L. Müller (552), qui a repris les travaux de Read, met en doute les conclusions de cet auteur et ne retrouve ni dérivés sulfuriques, ni produits chaulmoogriques dans les urines : par β-oxydation, en particulier, les acides *chaulmoogrique* et *dihydrochaulmoogrique* seraient progressivement catabolisés, les produits d'élimination étant des acides dicarboniques. Comme l'avaient déjà démontré Walker *et al.* (872), les chaulmoogriques seraient métabolisés comme les autres graisses, l'oxydation dans les tissus étant rapide. Selon Müller (552), le cycle pentagonal n'échappe pas au catabolisme ; il est plus facile à attaquer que le noyau hexagonal. Il est peu probable, ajoute cet auteur, que la β-oxydation soit limitée à la chaîne latérale et que le noyau cyclopenténique soit éliminé avec une chaîne raccourcie. Cette élimination urinaire s'accompagne d'une décharge rénale d'azote sous forme ammoniacale. K. Bernhard (cité par Müller) a montré d'autre part, dans une étude sur l'élimination d'acides gras dérivés du cyclohexane, que le noyau hexagonal pouvait être, dans certaines conditions, ouvert et oxydé chez le chien.

Ces différents travaux ont été faits soit au moyen de méthodes peu sensibles comme la polarimétrie — bien que Walker *et al.* soient parvenus à détecter ainsi 1 mg d'acide cyclopenténique dans les tissus (872) (271) —,

soit à l'aide de méthodes longues où sont combinées l'extraction et la purification par cristallisation et distillation fractionnées (552). Sugaï (804) révèle la présence d'huile de chaulmoogra dans les ganglions lymphatiques par le rouge de Nil qui est un colorant histochimique des graisses sans spécificité.

Aucune étude sur le métabolisme des dérivés chaulmoogriques n'a, semble-t-il, été entreprise depuis 1938. Les méthodes analytiques récentes comme la chromatographie sur papier, la chromatographie gazeuse ne nécessitent que de faibles quantités de substances et leur emploi peut être ici envisagé. Une réaction colorée spécifique, décrite dans l'*Annexe III*, pourrait éventuellement servir à une détermination quantitative des acides cyclopenténiques.

d) **Principes actifs** (p)

1. – Activité des acides cyclopenténiques.

En 1948, à La Havane, Chaussinand demandait que l'étude du chaulmoogra fût reprise afin d'en déterminer le principe actif (186). Est-ce à dire qu'il subsiste encore un doute à ce sujet ?

Tisseuil, Guilhaumou, Rivoalen ont essayé différents produits en injections intradermiques dans les taches, chez des lépreux tuberculoïdes : huiles d'olive, d'arachide, de lin, de foie de morue, Lipiodol, acide ascorbique, Bévitine, Rubrophène, bleu de méthylène ; aucun d'entre eux n'a montré d'activité (823) (824) (829) (830) (LXXX *bis*). Cependant, dans les mêmes conditions, l'huile de chaulmoogra (Hydn. Wightiana) et ses dérivés éthyliques, ainsi que l'huile de Caloncoba echinata et ses esters, ont une activité spécifique sur les lésions : les taches hypopigmentées noircissent, les tissus cutanés se désinfiltrent et reprennent peu à peu leur aspect sain. Les *esters distillés* ont un effet semblable (824) ; ceci a d'ailleurs été confirmé par P. Laviron qui a essayé des esters éthyliques distillés obtenus à partir d'*acides gras* d'Hydnocarpus Wightiana (Laboratoire de M^lle^ François). Ces observations sont en faveur d'une action spécifique des acides gras de la série chaulmoogrique, seuls constituants actifs du distillat ; ils excluent l'hypothèse d'une activité vitaminique A (d'ailleurs cette vitamine est en quantité insuffisante [Uchida : 845]) ou D (Servino-Gambini : 769).

Tisseuil fait une constatation curieuse : la transformation des huiles en *savons de soude* supprime l'activité *in situ*. Ainsi un savon de Gorli à 4 p. 100, injecté dans le derme, n'agit pas : ce produit provoque seulement des réactions inflammatoires intenses (824) (825).

Stevenel (800) (801) attribuait les propriétés antilépreuses des huiles à une substance, toxique pour les animaux à sang froid, présente dans l'insaponifiable isolé à partir du tégument des graines d'Hydnocarpus Wightiana. Mais Rivoalen a extrait 5,3 p. 100 d'*insaponifiable* à partir de l'huile de *tourteau* de Gorli et Tisseuil a montré que cet insaponifiable, en injections intradermiques, n'avait aucune activité (832). Le Quérec (468) a extrait de l'huile d'Hydnocarpus anthelmintica (pression à froid des amandes) 0,10 p. 100 d'insaponifiable ; là encore, après six mois d'essais *in situ* dans la lèpre, l'échec fut total.

(p) Voir aussi : Thèse J. Pelt (609).

La similitude d'action observée avec différentes huiles chaulmoogriques, qu'elles soient d'espèces à *glucosides cyanogénétiques* ou d'espèces sans glucoside, n'est pas en faveur d'une activité du glucoside. Les esters distillés, préparés à partir d'acides gras, sont actifs et ne contiennent pas de glucoside. L'hétéroside isolé par PEIRIER du tourteau deshuilé de Caloncoba glauca (602) est pratiquement insoluble dans les huiles ; si toutefois cet hétéroside s'y dissolvait partiellement, il devrait se retrouver dans l'insaponifiable qui, d'autre part, est sans activité.

NAITO (556), en 1937, à partir d'une émulsion aqueuse de chaulmoogra, extrayait un principe actif, capable de « neutraliser une toxine du sérum des lépreux » et qui fut sans lendemain. E. PERROT (624) pensait à une activité possible des *phospholipides ;* S. HEINRICH et M^lle^ FRANÇOIS ont montré que l'huile neutre de Gorli ne contenait que 6 mg p. 100 de phosphore (368).

STEVENEL (802) voyait aussi dans l'épuration des huiles une erreur thérapeutique, pensant que la neutralisation, l'estérification, la distillation pouvaient entraîner une perte en principes actifs. Il est vrai qu'autrefois les huiles commerciales étaient très acides (SHELLEY : indice d'acide de 18 à 76) (775) et il est possible que la neutralisation ou l'extraction alcoolique des acides gras libres, oxydés ou non, entraîne la perte préférentielle d'un acide liquide peu stable comme l'acide gorlique.

En admettant que l'activité thérapeutique soit due aux acides cyclopenténiques, il faut encore étudier chacun de ceux-ci séparément. En 1920, GHOSH (336) attribuait à l'*acide hydnocarpique* l'activité principale des huiles et, en 1923, ROGERS abondait dans ce sens à la conférence de Strasbourg (700). En effet, Mac DONALD et DEAN (491) (492) (493) avaient trouvé à l'hydnocarpate d'éthyle une activité thérapeutique un peu plus élevée que celle du chaulmoograte d'éthyle. En 1936 encore, l'acide hydnocarpique était tenu pour le plus actif des acides cyclopenténiques (XXVII *f*). A vrai dire, Mac DONALD et DEAN ignoraient l'acide gorlique, mais avaient émis l'hypothèse de son existence et les premiers résultats thérapeutiques obtenus avec les « acides liquides » étaient des plus encourageants. HASSELTINE, à Honolulu, et Von GREEN, à Kuala Lumpur montrent alors que l'activité thérapeutique paraît plus faible avec les acides hydnocarpique ou chaulmoogrique séparés qu'avec le mélange (LI). Selon PERKINS, l'activité est liée à la présence de ces deux acides ; mais il faudrait les isoler en quantité suffisamment importante pour en faire une étude thérapeutique statistique (KLINGMÜLLER). L'analyse chimique du beurre de Gorli vient à point : le chaulmoogra africain *ne contient pas d'acide hydnocarpique*. Les acides « actifs » du Gorli sont l'*acide chaulmoogrique solide* et l'*acide gorlique liquide*. Les glycérides liquides de Gorli et le gorlate d'éthyle, en injections intradermiques, agissent beaucoup plus rapidement que les glycérides totaux de Caloncoba echinata ou d'Hydnocarpus Wightiana (458 *bis*), (832) (232) (XXVII *f*). Les léprologues ont aussi une préférence marquée pour les huiles de *Taraktogenos Kurzii*, d'*Hydnocarpus Wightiana* (11), de *Caloncoba echinata*, de *Carpotroche brasiliensis* dont les acides totaux contiennent respectivement 22, 12, 14 et 15 p. 100 d'*acide gorlique*. L'activité thérapeutique des huiles d'Hydnocarpus anthelmintica (1,7 p. 100 d'acide gorlique) et d'Hydnocarpus Alcalae (acide chaulmoogrique presque pur) est, au contraire, discutée (325). H. POSSOLO, d'autre part,

montre l'intérêt des fractions à point de fusion peu élevé dont l'oxydation dans l'organisme est, dit-elle, plus aisée (643). Pour Rivoalen (XXVII *g*), l'activité apparemment supérieure de l'acide gorlique serait en relation avec la double liaison supplémentaire de sa chaîne latérale.

Mis à part peut-être l'acide aléprique, les acides Δ_2-cyclopenténiques inférieurs semblent n'avoir aucun intérêt thérapeutique (153). Il a fallu d'ailleurs deux cents litres d'huile à Cole et Cardoso pour les isoler et les décrire. Selon Bernhard et Müller (90) (552), il n'y a aucun avantage à diminuer la longueur de la chaîne latérale : l'acide cyclopentényla-cétique est un poison du système nerveux central.

La méthode d'enrichissement en acide gorlique décrite par Pelt (complexes uréiques : 609), par exemple, est en mesure de permettre des essais thérapeutiques comparés. Provisoirement, on peut écrire : activité de l'acide chaulmoogrique $\simeq$ activité d'acide hydnocarpique $<$ activité d'acide gorlique.

2. - Rôle de la double liaison nucléaire (q).

L'hydrogénation de la double liaison nucléaire, qui donne naissance à des acides inactifs sur la lumière polarisée (776), n'entraînerait pas une diminution de l'activité thérapeutique (363) (179) (328) (718) (719) (XXII *b*). Cette opinion, toutefois, n'a pas rencontré l'accord unanime (856) (873) et, selon Bechelli et Rotberg (85), la saturation *totale* rend le chaulmoogra tout à fait inerte. Chopra et Read attribuent l'activité maximale des chaulmoogriques à une grande activité optique (85). Si Hasseltine (363) préconise les esters de l'acide dihydrochaulmoogrique, c'est davantage en raison de leur bonne tolérance que pour leur activité thérapeutique.

Les acides de la série dihydrochaulmoogrique ont un point de fusion élevé qui les rend difficilement utilisables. Cette difficulté a été tournée par l'hydrogénation *partielle* des huiles, opération qui conduit à des glycérides encore liquides en zone tropicale, à toxicité diminuée, à pouvoir rotatoire abaissé ($\alpha_D^{30} \simeq 36°$), à indice d'iode faible ($\simeq 71$). Ces glycérides (179) (328) peuvent être employés à raison de 10 ml par injection, dose deux fois plus élevée que pour les glycérides naturels. Malgré cette « imprégnation constante de l'organisme malade par l'huile de chaulmoogra » (Montel : 531), conforme à la posologie dictée par Schujman (759), les résultats thérapeutiques ne seraient pas meilleurs avec les huiles hydrogénées qu'avec les huiles naturelles (Laviron). La fraction non hydrogénée de ces huiles pourrait être à elle seule responsable des améliorations.

3. - Mode d'action.

Contrairement à une notion assez répandue (604) (819), il n'a pas été prouvé que le remplacement du noyau cyclopenténique par un autre noyau (cyclopropyl, cyclohexyl [r]) ait donné naissance à un produit actif contre la maladie de Hansen. Le traitement de la lèpre par l'éthyl-

(q) Voir aussi : « Pouvoir rotatoire » *in* « Propriétés physico-chimiques et activité thérapeutique ».

(r) Cf. Henry, cité par Klingmüller (*LI*).

di-n-heptylacétate, substance considérée comme extrêmement active *in vitro*, fut, en fin de compte, assez décevant (Lara *in* : 796). La synthèse d'acides ramifiés a conduit à des produits inutilisables en thérapeutique parce que irritants et même nécrosants. Les essais *in vitro* de Walker et Sweeney (873), l'expérimentation faite par Anderson, Emerson et Leake (19) sur la « lèpre » murine, et surtout les essais de thérapeutique antilépreuse tendent à montrer que le « reste pentagonal » (Schöbl : 754) est indispensable à l'activité (85).

Plusieurs hypothèses ont été émises pour tenter d'expliquer l'action des chaulmoogriques dans la lèpre. Celle de l'activité *lipasique* était ainsi présentée : la lipase sérique est très diminuée dans les cas de lèpre active, parfois même elle ferait complètement défaut (Rogers - Muir : 699, 700, LXXIV *bis*). Expérimentalement, l'addition de chaulmoograte, d'oléate ou de morrhuate de sodium à des extraits de pancréas double l'activité lipolytique de la lipase pancréatique (773) (774). Le traitement chaulmoogrique ramène le taux de la lipase sérique vers la normale (589) (642). Par accroissement de la lipase sanguine les enveloppes cireuses des bacilles seront « dissoutes », libérant ainsi des antigènes qui, d'une part, pourront provoquer des réactions lépreuses, et d'autre part susciteront une immunité active (Rogers - Muir : 700, LXXIV *bis*), (Lie : 473) (Pomaret : 641) (Bechelli : 85). Pour Muir (549), les injections intradermiques d'esters provoquent la formation d'anticorps qui agissent tout d'abord localement, et ensuite dans les autres parties de l'organisme.

Sur les taux de lipase sanguine, toutefois, les auteurs ne s'accordent pas (557 *bis*). Leigheb (465), qui fait une étude critique des travaux antérieurs (49, etc...), conclut à une « diversité de comportement » du pouvoir lipolytique du sérum sanguin dans les cas de lèpre. Villela (859) estime que les anciennes techniques (dosage des acides gras libérés, chute de la tension superficielle) donnaient des résultats variables et de peu de valeur. Selmi Guimaraes (767) a repris récemment l'*indice de lipase* comme test de pronostic.

Cette hypothèse de l'auto-immunisation, après digestion ou éclatement de la coque cireuse des bacilles, a été reprise par Pooman et par Paldrock à propos de la neige carbonique et des sels d'or, médicaments « inducteurs » d'activité lipasique (642) (586). Mais elle n'a pas rencontré l'appui d'autres expérimentateurs, tels Emerson, Anderson et Leake (275) (276) (277), qui citent notamment l'échec en thérapeutique de la lèpre, de la « Javanine, activateur spécifique de la lipase ». La théorie de Rogers a été déformée par la suite et l'on a rapporté parfois la destruction de la coque à un simple phénomène physique de dissolution.

En ce qui concerne l'action *in situ* des chaulmoogriques, certains auteurs (547) (85) ont admis une irritation locale bénéfique. Mais Lara et Lagrosa (453) ont montré que l'*oléate* et le *stéarate d'éthyle* étaient beaucoup plus irritants que les esters chaulmoogriques sans en avoir l'activité. En revanche, les acides *non saturés* linéaires auraient un intérêt thérapeutique (Lagrosa - Ignacio : 444) ; à la suite de cette observation, différents essais ont été faits à l'Institut Marchoux avec de l'huile de lin, des esters d'acides *linoléique* et *linolénique*, des esters préparés à partir de l'huile de Breynia turbinata (s). Ces préparations, injectées par

(s) Voir chapitre « Drogues végétales ».

Laviron et Lauret dans les taches tuberculoïdes, ont toutes montré un effet très irritant, parfois même nécrosant, sans résultat thérapeutique digne d'intérêt (t).

Pour Gal (325), l'action de l'huile de chaulmoogra « ne peut être attribuée ni à un simple effet bactéricide, ni à une simple irritation, mais doit plus probablement être rapportée à un mécanisme complexe dont les activités cellulaires les plus fines semblent être le siège ». Cet auteur considère que le noyau cyclopenténique pourrait être un fixateur d'hydrogène intracellulaire, jouant le rôle d'accepteur et de donneur et pouvant rétablir ainsi un métabolisme troublé. En effet, dans la maladie de Hansen, et surtout dans ses formes malignes, on assiste à des modifications de certains systèmes oxydo-réducteurs [acide ascorbique, glutathion (S.H. Ross : 714)]. L'interférence *in vivo* des dérivés chaulmoogriques non hydrogénés et de l'acide ascorbique (Ratsimamanga *et al.* : 669, 671), la sensibilité du bacille de Stéfansky à l'anaérobiose (Hanks : 358), sont autant d'éléments en faveur de l'hypothèse de Gal. Quelques essais, entrepris à l'Institut Marchoux, concernant l'influence des dérivés chaulmoogriques sur l'oxydoréduction du bleu de méthylène en présence d'acide ascorbique et de plasma sanguin, tendent à montrer que la double liaison nucléaire des acides cyclopenténiques aurait un rôle « antioxygène » du même ordre que la double liaison de l'acide oléique, sans spécificité supplémentaire (Annexe IV).

D'après Rogers (701), les bacilles n'auraient pas d'affinité particulière pour les acides cycliques. Selon Goris (*in* Peirier : 602) « les bacilles élaborant les substances grasses cherchent à utiliser les acides chaulmoogriques pour la fabrication de leur coque graisseuse, mais ces acides cycliques contiennent un groupe ou un arrangement atomique qui est toxique pour la cellule bactérienne ». Plusieurs auteurs émettent une opinion voisine (404) (870) et Wagner - Jauregg dira que les acides cycliques déplacent les autres (866) (867). Buu-Hoï (XXII *f*) range les acides hydnocarpique et chaulmoogrique parmi les acides gras ramifiés et attribue leur action à des « phénomènes de compétition biochimique résultant des analogies de structure chimique avec des acides bacillaires » (ex. : acide tuberculostéarique [u]). Claeys et Quinot (195) trouvent une certaine analogie entre les acides tuberculostéarique et perhydrochaulmoogrique qui auraient en commun la propriété de former des complexes en présence de quartz et de cuivre (rapports entre silicose et tuberculose). L'acide chaulmoogrique n'est pas acido-résistant (Berg : 88).

Selon Naylor - Foote et R. de Souza (557) l'acide chaulmoogrique pourrait former une association moléculaire avec certaines protéines des tissus lépreux ; dans une note préliminaire qui, semble-t-il, n'a pas eu de suite, ces auteurs auraient séparé ainsi à partir de la lépromine un antigène plus spécifique.

La structure spatiale des acides chaulmoogrique, hydnocarpique et gorlique peut encore être assimilée à celle du « squelette cyclopentanoperhydrophénanthrénique » (v) (C. Jardin, *1953 :* 392), auquel se rattache

---

(t) P. Laviron, L. Lauret, Cl. Jardin : Observations non publiées.

(u) Voir aussi : J. Büchi : les tuberculostatiques de synthèse (*XVIII*).

(v) Voir aussi : « Propriétés physico-chimiques et activité », § structure spatiale.

une série de corps biologiquement très actifs tels que stéroïdes, hormones, certaines vitamines et substances cancérigènes, le cholestérol. Les saponosides (w) des smilax, de la nielle des blés, des colocasia et d'autres plantes auxquelles ont été prêtées des vertus soit curatives soit prédisposantes dans la lèpre, appartiennent à ce groupe de substances. Plusieurs faits sont en faveur d'une relation entre les acides gras antilépreux et certaines substances issues du cyclopentanoperhydrophénanthrène :

1° La longueur de la chaîne latérale des trois principaux acides cyclopenténiques, dans laquelle les atomes de carbone sont en même nombre que dans le « squelette » ;

2° Les variations dans le taux de cholestérolémie, abaissé chez les lépreux, et accru par le traitement chaulmoogrique ; l'association thérapeutique du cholestérol et des acides cyclopenténiques a d'ailleurs été préconisée (67) ;

3° La toxicité des huiles chaulmoogriques, surtout à l'égard des capsules surrénales, et qui se traduit par une sécrétion hormonale abaissée.

Une étude du métabolisme d'acides cyclopenténiques marqués par le deutérium ou le tritium (287) (231), ou encore par ^{14}C (75) (886) qui permet de conserver la double liaison, serait ici d'un grand intérêt.

Il ne semble pas que les huiles chaulmoogriques aient une activité « magna sterilisans » au sens d'Ehrlich et qu'elles aient des propriétés bactéricides ou bactériostatiques directes : les résultats discordants de l'expérimentation au laboratoire, l'activité préférentielle de ces huiles sur les formes de lèpre paucibacillaires — en injections intradermiques notamment — sont plutôt en faveur d'un mode d'action indirect encore mal défini. Après Montel, plusieurs auteurs ont vu dans le chaulmoogra des substances capables de stimuler la phagocytose (x) (678) (115) (568) (571). En abordant cette question au cours d'une étude sur les substances susceptibles d'activer les moyens de défense, Gozsy et Kato (346) (408) ont conclu que les dérivés chaulmoogriques stimulaient le système réticulo-endothélial. Le chaulmoogra aurait ainsi une activité antibacillaire indirecte et agirait sur une partie ou même sur la totalité d'un système de défense allant de la production de phagocytes à l'élaboration favorisée d'anticorps spécifiques. Cette explication est en accord avec les données de la clinique qui constate des résultats meilleurs dans les formes allergiques, pauvres en bacilles. La lèpre a d'ailleurs été considérée non seulement comme une infection chronique à poussées septicémiques, mais aussi comme une affection du système réticulo-endothélial (x).

Le champ d'action du chaulmoogra n'est pas limité à la maladie de Hansen ; ses applications thérapeutiques ont été étendues à certaines formes de tuberculose (cutanée, rénale), à des affections dermatologiques (sarcoïde de Bœck, lupus...), au pian, à des mycoses, à la gâle folliculaire du chien, à l'arthrite chronique, voire même à des affections néoplasiques (564) (479) (124) (532) (73) (780) (70) (71) (464). Les acides cyclopenténiques auraient-ils aussi une activité vitaminique D, antirachitique (769) ?

(w) Voir chapitre : « Drogues végétales ».

(x) Voir détails *in* chapitre : « Thérapeutique et système réticulo-endothélial (S.R.E.) ».

L'explication du mode d'action par stimulation du S.R.E. semble être à elle seule insuffisante ; en effet des colorants, des acides triterpéniques, des colloïdes divers, des substances à activité histaminique ont été exclus de la thérapeutique antilépreuse (y) malgré leur action stimulante sur le S.R.E. Le chaulmoogra, en revanche, a survécu. Le « mécanisme complexe » (Gal) pourrait être élucidé à partir des lésions tuberculoïdes, pauvres en bacilles, et qui réagissent remarquablement à l'injection locale de chaulmoogriques. L'action sur le S.R.E. est une explication biologique ; au niveau des interactions biochimiques, le chaulmoogra serait-il en compétition avec un corps apparenté au cholestérol et localisé sinon dans le bacille lui-même, du moins dans le tissu lépreux ?

Le métabolisme des dérivés chaulmoogriques, l'importance de tel ou tel groupe dans leur activité (la fonction acide n'est pas indispensable selon Buu-Hoï) seraient des questions à reprendre sur de nouvelles bases, à l'aide des techniques modernes d'analyse et des méthodes biologiques normalisées.

D. — TRAITEMENT DE LA LEPRE

> « *Nous n'avons jamais observé, dans la forme tuberculoïde traitée par les sulfones, des résultats thérapeutiques comparables à ceux obtenus avec les chaulmoogriques.* »
>
> « *Toute notre campagne antilépreuse, dont le succès est pour nous incontestable en Afrique Occidentale Française, a été basée sur l'huile de chaulmoogra que nous utilisons surtout par la voie intraveineuse.* »
>
> P. Laviron - L. Lauret (1950), (1953).

a) Formes et modes d'administration

1. - Traitement général.

Pendant longtemps le principal mode d'administration des chaulmoogriques fut la voie digestive, de la pâte de graines du guérisseur Pen (513) à l'huile en gouttes ou en pilules, aux savons, aux esters ; la posologie était d'ailleurs très variable (99). Dès 1900, Unna (846) observait des désordres gastriques, intestinaux consécutifs à cette thérapeutique et préconisait l'emploi de pilules kératinisées. Le *lait* était un bon adjuvant, facilitant la tolérance (63). Le beurre de Gorli *per os* semblait mieux accepté des malades que l'huile de chaulmoogra ; on en faisait aussi des comprimés de savons (232). L'huile était encore absorbée sous forme diluée, colloïdale ou émulsive (112) (105) (432) (385) (799) (LI) (XLVII). Les préparations destinées à l'absorption orale sont actuellement exclues de la thérapeutique.

Quelques tentatives ont été faites pour administrer les chaulmoogriques par *sondage duodénal* (292), ou par *voie rectale :* en lavements (236), en suppositoires (781) (peroxydes de Baranger : 70).

Dès 1880, aux îles Hawaï, le Japonais Gato avait employé l'huile en injections (LI). Cette méthode sera reprise dès le début du XX^{e} siècle par

(y) Excepté le Néocyancor présenté par Miyasaki à la Conférence de Tokyo ; voir chapitre : « Agents chimiques divers ».

plusieurs léprologues (357) (174) (87) (LI) (XLVII). Toutes les voies (sous-cutanée, intramusculaire, intradermique, intraveineuse) serviront à injecter les préparations habituelles : glycérides, savons, esters.

Parmi les formes injectables aujourd'hui disparues le mélange de Mercado - Heiser (515) (369) (370), la « formule » de Brocq et Pomaret (XLVII), les « léprolysines » de Robineau (232), l'émulsion de Stevenel (799), les suspensions colloïdales du type Collobiase Dausse (848) (XXVII *a*) (169), et surtout les savons de sodium (838) (469) (330) (541) (544) (693) (694) (695) (696) (700) (295) (605) (606) (728), parfois associés aux morrhuates alcalins (542) (559) (700) (717), ont fait partie des traitements de routine. L'Alepol, sel sodique des acides gras à point de fusion bas, a été très utilisé (255) (286) (661) (792). Bien qu'ils aient un pouvoir hémolytique relativement faible (176), malgré l'emploi de produits tamponnés (391) et contenant différents additifs, les savons étaient mal tolérés (66 *bis*) (478). Les bonnes préparations galéniques, non irritantes, étaient aussi trop pauvres en principes actifs (372 *bis*). La dernière préparation en date, nommée « Taifumin » (1956), qui est une substance chaulmoogrique colloïdale en poudre, aurait permis la négativation bactériologique de quatre lépromateux sur dix (365) ; ce médicament est d'autre part sans effet sur la « lèpre » murine (563).

Les *glycérides neutres* sont injectables par toutes les voies. Quand la température ambiante est supérieure à 25°, l'injection n'offre aucune difficulté ; certains appareils destinés à réchauffer l'huile ont été proposés (355) (724). Les injections sous-cutanées et intramusculaires sont bien tolérées lorsque l'acidité oléique de l'huile est inférieure à 4 p. 100 (808) (440). Les injections d'huile neutre sont encore préférables (460). En 1916 Vahram (848) avait injecté par voie veineuse une émulsion d'huile ; deux années plus tard, Le Moignic et Gautrelet, malgré les appréhensions de Stevenel (799), n'hésitaient pas à pratiquer directement des injections intraveineuses d'huile. La voie veineuse, reprise par Labernadie, Ota, Gaffiero, etc... (434) (435) (436) (437) (438) (439) (321) (323) (580) (581) (50) (92), a la préférence et des malades et des médecins ; cette méthode donne à Tisseuil 93 p. 100 de succès thérapeutiques (XXVII *f*). La voie veineuse est la mieux tolérée ; c'est elle qui conduit aux meilleurs résultats cliniques (510) (511) (512). Pour Laviron et Lauret (459) (460), la diffusion par le flux sanguin accroît la rapidité d'action ; ces auteurs étendront ce mode d'administration à la thérapeutique collective et auront, en 1956, l'expérience de « centaines de milliers d'injections intraveineuses d'huile », sans le moindre incident (LIII *c*). L'huile d'Hydnocarpus Wightiana, parfaitement neutre (indice d'acide $< 0{,}05$), est bien tolérée à la dose de 5 ml injectée de deux à trois fois par semaine dans les veines : on peut encore alterner, avec cette posologie, les modes d'injection (intraveineux, sous-cutané, intramusculaire). Certains léprologues préconisent des doses nettement supérieures (759) (761) (326) (726) (82) (XXIX *e*). Toutefois Muir évite les doses excessives qui pourraient donner les seuls signes extérieurs de l'amélioration (550).

Les *esters* en injections intraveineuses sont considérés comme mal tolérés (320) ou moins efficaces (363), sauf peut-être en perfusion (290). En traitement général, les esters (créosotés, gaïacolés ou iodés) étaient généralement injectés par voie intramusculaire aux doses de 2 à 5 ml,

deux ou trois fois par semaine (457) (458 *bis*) (460) ; mais ils produisent à la longue des indurations, des abcès de la fesse et il est préférable d'alterner les injections d'huile et d'esters (460) (184) (664) ou d'injecter des préparations mixtes (voir plus haut : formes pharmaceutiques). H. de Moura Costa (539) préconisait l'emploi de doses doubles chez les enfants. Les injections intra-artérielles de Tisseuil (826) n'ont pas dépassé le stade expérimental.

2. - Traitement local : « PLANCHA ».

Les *onctions* d'huile de chaulmoogra et de *pommade* du type Brocq (631) ont été parfois conseillées comme thérapeutique adjuvante (XLVII). En 1940, la Commission Consultative reconnaissait l'efficacité des *pansements* d'huile *neutre* sur les ulcères (XXVII *g*).

Lowe et Chatterji ont conseillé les injections d'huile dans les zones périphériques des ulcères et des nerfs ; cette méthode est toutefois assez délicate à pratiquer (XXVII *g*) (787). Laviron a obtenu d'excellents résultats, dans des névrites hanséniennes, par injections d'huile dans la gouttière du cubital.

Les infiltrations de chaulmoogriques *in situ*, par voie intradermique, ou « *plancha* » des auteurs sud-américains, présentent l'avantage d'une réponse rapide : les lésions tuberculoïdes en particulier s'atténuent et les tissus cutanés reprennent progressivement un aspect sain dès les premières semaines de traitement. Cette technique, due à Mercado (XLVII), jugée — peut-être à tort — dès 1929 comme la plus efficace (448) (453) (454) (855) (228), nécessite l'emploi de diagrammes servant à repérer les points d'injection (méthode de Muir : 547, XXVI *d*).

Les esters, en intradermiques, sont douloureux (460) ; le mélange d'huile et d'esters est préférable (120 *bis*, XXVI *d*), à doses progressives de 0,5 à 7 ml par semaine. Les résultats thérapeutiques observés à la suite d'injections intradermiques d'esters ou de glycérides (y compris les huiles hydrogénées), provenant d'Hydnocarpus, de Taraktogenos et de Caloncoba divers, sont généralement très favorables (791) (529) (733) (476) (14) (664) (588) (661) (822) (831). Cette méthode est particulièrement recommandée pour les lésions les plus inesthétiques, comme celles de la face. Elle n'est pas limitée à la forme tuberculoïde et les injections intranodulaires sont efficaces (711) (712) (719). Le taux d'amélioration se chiffre entre 94 et 100 p. 100 selon les espèces chaulmoogriques (XXVII *f*).

Les savons, en revanche, semblent peu efficaces par cette voie (XXVII *d*). Sur les conseils de Fernandez et de Schujman, la « plancha » sera recommandée au Congrès de La Havane (293) (47). Tisseuil et Rivoalen (824) (832) l'ont proposée comme test d'activité thérapeutique : « lorsqu'un résultat est obtenu sur les taches tuberculoïdes, il est valable pour tous les malades ». Si la « plancha » a la faveur des auteurs brésiliens, elle intéresse aussi les léprologues de Carville qui la perfectionnent sous le nom d' « hypospray » (injections sans aiguille sous forte pression : 379).

L'étude de la réaction locale et de la résorption du chaulmoogra introduit dans le derme et autour des troncs nerveux a été faite par Nolasco (567) (568) (569) (571) (572). La « plancha » permettrait aussi un enrichissement bacillaire local utile pour le diagnostic (305).

3. — *Doses maximales*

L'étude du maximum toléré et les essais thérapeutiques comparés à partir de posologies élevées ou faibles ont permis de préciser les doses usuelles (355), (81), (281), (314). Bartmann a injecté en une fois jusqu'à 20 ml d'esters, en constatant toutefois une mauvaise tolérance locale (81). Le Congrès de La Havane a fixé la posologie hebdomadaire pour les préparations d'Hydnocarpus à un volume de 15 à 25 ml. Tolentino (835) a conseillé de ne pas dépasser 200 ml par an. Pour Lavison et Laurent (460), une quantité annuelle de 200 ml est un minimum ; les améliorations sont plus marquées avec un total de 400 à 650 ml par an. Schujman avant l'apparition des sulfones préconisait des doses plus élevées : 20 à 30 ml par semaine (182, 184). Certains malades se montrent intolérants aux fortes doses ; Davé et Rodriguez (328, 712) conseillent l'emploi, par voie sous-cutanée, d'huile de chaulmoogra partiellement hydrogénée, qui est bien tolérée aux doses de 10 ml deux fois par semaine. Certains sujets seraient allergiques au chaulmoogra et Mariano (500) a proposé un « allergène » à essayer avant tout traitement.

Toutes les voies peuvent être combinées pour imprégner l'organisme de chaulmoogra. La voie intraveineuse produit le maximum d'activité, dans les formes tuberculoïdes en particulier. La voie intradermique a encore été recommandée au Congrès de Tokyo de 1958 pour le traitement esthétique des taches hypochromiques des malades à peau foncée (47 bis). La médication la mieux acceptée est l'huile neutre d'Hydnocarpus Wightiana portée à la température de 30°.

b) Résultats thérapeutiques

Connu en Europe depuis 1854, le chaulmoogra fut administré aux lépreux, jusqu'en 1910, presque uniquement per os. Les opinions des thérapeutes étaient diverses. La plupart d'entre eux reconnaissaient en lui « la médication la plus efficace » sans toutefois le considérer comme un remède spécifique.

Engel Bey (221) (222) introduit en 1910 l'Antileprol (esters éthyliques) dans la thérapeutique. Quelques années plus tard, le mélange de Mercado (515), employé par Heiser (369) (370), par Correll (199), impressionne Rogers qui va expérimenter les préparations de Burroughs-Wellcome (640), notamment les « gynocardates de sodium » (663) (664) (665). En 1916, Muir (541) confirme la valeur thérapeutique de ces dérivés. Dean (243) prépare ensuite les esters éthyliques des acides gras fractionnés par distillation. Ces premières tentatives enthousiasment les léprologues. Quelques-uns pourtant, Harper (352), Watson (879), déchantent en observant des récidives chez des lépreux considérés comme guéris.

En 1921, à Culion (Philippines), il était décidé de généraliser le traitement par les esters de Dean ; les premiers résultats furent très encourageants (382), (257), (443). L'expérience philippine atteignit ensuite quelque huit mille malades. La voie intradermique, spectaculaire, est préférée aux autres qui produisent des effets plus lents. Les doses injectées ici sont toutefois trop faibles pour avoir une activité générale. Lara constate, après plusieurs années, 48 p. 100 de rechutes parmi les exeat ; il est vrai que peu de malades suivent un traitement d'entretien

après leur sortie de l'hôpital (450) (451) (452). Des réactivations sont aussi observées en Amérique du Sud (Souza Campos).

Entre 1924 et 1935, aux Indes, l'enthousiasme pour les préparations chaulmoogriques était grand. En 1932, plusieurs centres de traitement sont établis en Nigeria (XXVI *d*). Aux Congrès de Strasbourg et du Caire, dans les « meetings » japonais de léprologie, les chaulmoogriques auront la vedette (XXIX *c*) (806) (807) (731) (562) (811) (748) (578) ; ils sont à la base de la thérapeutique de routine.

La Conférence de Rio (1946).

A Rio, Rotberg et Bechelli (715), forts d'une expérience de deux milliers de cas, annoncent leur scepticisme sur la valeur thérapeutique du chaulmoogra, qu'ils considèrent comme « psychologique » ; les améliorations seraient spontanées, dues à l'immunité acquise. Apparemment, la posologie adoptée par ces auteurs était à la limite inférieure de l'efficacité (1 à 6 ml d'esters par semaine) ; ces doses sont qualifiées de « quasi homéopathiques » par Schujman qui, au contraire, conseille une posologie de 400 à 1.000 ml par an (756) (757) (758) (759) (760) (761) (762). Cet auteur précise alors — les sulfones faisaient à peine leur apparition — les points suivants :

1. - Les lépromateux sans traitement chaulmoogrique empirent indéfectiblement.
2. - Les lépromateux qui reçoivent un traitement chaulmoogrique de manière irrégulière et insuffisante évoluent défavorablement.
3. - Les tuberculoïdes traités par le chaulmoogra évoluent plus favorablement que ceux qui ne sont pas soumis à cette médication.
4. - Les lépromateux vierges de traitement chaulmoogrique bénéficient, à peu près toujours et de manière rapide, de cette médication.
5. - Chez les lépromateux qui reprennent un traitement chaulmoogrique après l'avoir abandonné ou suivi de manière insuffisante, la réaction bénéfique est moins sûre et plus tardive.
6. - Les lépromateux vierges de traitement, qui n'ont pas été améliorés avec d'autres médications, y parviendront avec le chaulmoogra.
7. - Les lépromateux qui ne sont pas améliorés avec les petites et moyennes doses de chaulmoogra, le seront avec de fortes doses.
8. - Il y a intérêt à injecter le maximum de médicament, selon la tolérance, dans le minimum de temps.
9. - La préférence est donnée aux esters éthyliques créosotés à 4 p. 100, par voie intramusculaire accompagnée d'injections intradermiques locales.
10. - 40 p. 100 des lépromateux obtiennent une négativation clinique et bactériologique.
11. - Le chaulmoogra agit également sur les adénopathies, les lésions du mucus nasal, laryngées, etc...

12. - Les échecs attribués au chaulmoogra chez les lépromateux sont dus, dans plus de 80 p. 100 des cas, à un traitement insuffisant et irrégulier.

13. - Il existe un faible pourcentage de lépromateux qui résistent à la médication.

14. - 90 p. 100 des lépromateux cliniquement et bactériologiquement négativés font partie des malades *hospitalisés*.

A cette même conférence, Floch (306) (307), qui évite de dépasser le rythme de quarante injections annuelles, conclut : « Pour être efficace, le traitement par l'huile de chaulmoogra doit être suffisamment intense et surtout régulièrement suivi ». Carvalho (173) attire l'attention sur la nécessité de traiter la maladie à ses débuts : l'action du chaulmoogra est décisive et prompte dans de nombreux cas. Cet auteur préconise les injections intradermiques à fortes doses (jusqu'à 15 ml par semaine) et n'observe que 9 p. 100 de récidives. Des résultats analogues sont obtenus par Diniz et Mariano avec les esters de Carpotroche brasiliensis (257). Cochrane (197) trouve aux sulfones et au chaulmoogra une activité équivalente et favorable.

Le point de vue de Carville.

A plusieurs années d'intervalle les praticiens successifs de la grande léproserie américaine sont, dans l'ensemble, favorables à l'emploi du chaulmoogra (XLVIII *a*) :

Denney (1926) : « Si le chaulmoogra ne donne pas de résultats spectaculaires, il est l'auteur de suffisamment d'améliorations pour encourager le malade à poursuivre son traitement » (248) ;

Hasseltine (1938) (malgré ses déceptions des années passées à la suite des rechutes observées) : « Le traitement donne un taux satisfaisant d'améliorations, bien que chez les cas très anciens et avancés, il y ait aggravation » (364) ;

Faget (1942 et 1946) : « S'il n'est pas prouvé, jusqu'à nouvel ordre, qu'ils aient une action spécifique, l'impression persiste que les dérivés de l'huile de chaulmoogra ont un certain intérêt bénéfique dans la lèpre, et particulièrement dans certains types de lèpre dans lesquels on continue de les employer » (284) (285).

Mais en 1947, l'huile de chaulmoogra est entièrement abandonnée à Carville en faveur des sulfones. La principale raison en est que Carville comprend 85 p. 100 de lépromateux.

Johansen et Erickson (1948) estiment que le chaulmoogra n'est pas dépourvu d'activité ; mais le mode d'emploi actuel (intradermiques) est incommode, long et fastidieux. Carville ne reprendra les traitements chaulmoogriques que si l'association chaulmoogra-sulfones se montre plus active que les sulfones seules. Peut-être les récents perfectionnements techniques du type « hypospray » (pulvérisation de drogues sous la peau par un système de fortes pressions) pourront rendre le traitement par voie intradermique de nouveau possible (XLVIII *a*).

Optimisme ou scepticisme ?

« Dans la forme lépromateuse, on observe une régression des lépro-

mes, qui peut être totale s'il ne s'agit pas de vieilles lésions constituées par du tissu scléreux ; les nappes lépromateuses s'affaissent, l'œdème des extrémités disparaît. »

« Au point de vue subjectif, tous les malades signalent la reprise de l'état général, la disparition ou la diminution des douleurs. »

« Bactériologiquement, on note une diminution du nombre des bacilles, parfois une disparition que nous ne pouvons tenir pour définitive, plus marquée dans le mucus nasal que dans la peau, avec des modifications morphologiques consistant dans un aspect granuleux du bacille. »

« L'huile de chaulmoogra par la voie intraveineuse semble être plus judicieusement employée dans la forme lépromateuse qui nécessite un traitement d'attaque et une imprégnation du sujet. Celle-ci ne nous paraît pouvoir être atteinte au maximum que par cette voie avec des doses minimes de chaulmoogra. »

« Dans les formes tuberculoïdes, l'amélioration est la règle, les résultats sont précoces. La peau retrouve en quelques mois sa pigmentation normale. Parfois, il persiste une achromie résiduelle, cicatricielle. »

« Il nous est apparu que l'éthyl-ester de Gorli est d'une efficacité plus rapide que celle de l'Hydnocarpus (Wightiana), en ce qui concerne les formes tuberculoïdes. Du fait de sa bénignité et parfois de sa régression spontanée, cette dernière forme intéresse moins les léprologues quant au traitement. Cependant, d'une enquête en cours menée dans les secteurs de brousse, il résulte que si 33 p. 100 des cas non traités régressent spontanément, *17 p. 100 sont aggravés.* »

« Dans les formes tuberculoïdes, nous poursuivons le traitement pendant dix-huit mois environ après disparition de toute manifestation lépreuse. Si nous considérons ces malades comme « blanchis », ils demeurent cependant sous surveillance médicale et soumis périodiquement à un traitement d'entretien, recevant 2 à 3 cm^3 d'une préparation chaulmoogrique une fois par semaine. »

« Dans les formes lépromateuses, les régressions remarquables observées ne se maintiennent qu'autant que le malade poursuit avec une assiduité sans relâche un traitement indispensable... »

« Nous pensons que des doses de 50 à 60 cm^3 par mois sont suffisantes... On assiste parfois à des « résistances » aux chaulmoogriques, ou à un chaulmoogrique donné, à une forme de produit employé. Il convient alors de varier produits et voie d'administration. En cas d'échec — et on en observe — la médication sulfonée offre désormais des possibilités nouvelles. » Telles sont les observations rapportées par Laviron et Lauret en 1950 (460).

Certaines conditions favorables telles que : hygiène, exercice, alimentation, traitement des maladies intercurrentes sont importantes pour les résultats thérapeutiques (Strachan, 1933) (803).

L'amélioration est aussi liée à la durée du traitement et à l'âge de la maladie ; les vieilles lèpres s'améliorent peu. La médication est très infidèle (Jeanselme : XLVII, 521).

Du nombre des bacilles dans les lésions, du type des lésions, de la régularité du traitement, de la posologie, de la quantité totale de médicament reçu dépendent les résultats thérapeutiques. Le chaulmoogra est loin d'être satisfaisant en raison des nombreuses récidives, mais c'est le meilleur médicament. On observe à peine 3 p. 100 d'aggravations (Tolentino, 1936-1937 : 834, 835).

En 1946, à Rio, Rotberg et Bechelli rapportaient, à la suite de leurs conclusions personnelles, des opinions diverses recueillies pendant un demi-siècle de thérapeutique chaulmoogrique. Les publications relatives à ce sujet sont nombreuses (548) ; quelques-unes d'entre elles présentent un intérêt statistique, beaucoup d'autres ne concernent qu'un ou deux cas traités. Les observations cliniques sont rarement accompagnées d'examens de laboratoire permettant un contrôle objectif (numérations bacillaires, coupes histologiques). Les magnifiques documents photographiques présentés par Mitsuda à la Conférence de Strasbourg (1923) font exception (521). Les auteurs favorables aux chaulmoogriques sont les plus nombreux (z) ; d'autres, pour différents motifs, mettent en doute l'action curative du chaulmoogra (a') ; certains l'accusent d'être inactif et même d'aggraver l'affection (499) (XLVII). Quelques léprologues revisent leur opinion première : la maladie récidive (490) (489) (521) (522). Beaucoup d'auteurs attribuent les améliorations non pas à la médication, mais à des *régressions spontanées* (b'), favorisées par l'hygiène corporelle et alimentaire. Le problème des rechutes n'est pas d'ailleurs propre à la thérapeutique chaulmoogrique et, après plusieurs années d'expérience des sulfones, on s'apercevra que ce médicament-miracle est parfois décevant : résistances, rechutes, persistance des bacilles dans les tissus (Congrès de Tokyo, 1958 : 74, 560, 692). Le traitement — des lèpres anciennes en particulier — doit être suivi pendant plusieurs années, même après disparition des signes cliniques.

Les *réactions lépreuses* du lépromateux, dont la pathogénie est mal connue (LXXX *bis*), paraissent plus fréquentes au cours de la thérapeutique chaulmoogrique que dans la sulfonothérapie (460 *bis*). En cas de réaction, le traitement est arrêté (727).

Discussion.

Le problème des régressions spontanées se rattache à celui des *placebo* (c'). Les régressions spontanées de la maladie existent ; le pour-

---

(z) Voir en plus des auteurs déjà cités :

(15) (22) (18) (51) (77) (89) (99) (119) (175) (192) (267) (302) (371) (380) (382) (384) (385) (386) (390) (400) (405) (430) (440) (457) (461) (491) (492) (502) (519) (528) (533) (543) (558) (565) (566) (590) (591) (592) (635) (657) (659) (660) (667) (672) (696) (697) (698) (713) (732) (735) (768) (770) (782) (783) (784) (788) (790) (799) (828) (847) (848) (862) (888) (XLVI).

(a') (24) (25) (61) (117) (193) (264) (270) (331) (387) (478) (495) (620) (630) (688) (691) (772) (809) (816) (853) (877) (XLVII).

(b') Voir à ce sujet (460).

(c') Voir chapitre « Thérapeutique expérimentale de la lèpre ».

centage des régressions est-il ou non augmenté à la suite du traitement ? Il semble qu'aucune étude statistique rigoureuse n'ait été faite à ce sujet. Cependant on peut qualifier de « régressions spontanées » les améliorations observées autrefois à la suite des traitements auriques, mercuriels et arsenicaux, ou encore à la suite d'injections d'eau distillée. Si le chaulmoogra doit être considéré comme un *placebo*, il n'a pas cependant suivi le sort de ces anciennes thérapeutiques.

L'activité intradermique du chaulmoogra est indiscutable. Parmi les multiples substances essayées par cette voie, il semble que seules les sulfones et les hormones du type de la cortisone aient un effet semblable. Doit-on rapprocher le chaulmoogra de celles-ci ou de celles-là ?

Depuis l'apparition des sulfones, il semble que le chaulmoogra ait été rangé trop rapidement au musée des vieilles thérapeutiques, parfois par des léprologues avertis, parfois aussi par d'autres qui l'étaient moins. Au Congrès de Madrid (1953), Garzón déclarait que l'huile de chaulmoogra. *seule* ou *associée* aux sulfones, était le meilleur médicament des formes tuberculoïdes (327) ; Schujman ajoutait que l'arsenal thérapeutique ne devait pas être privé de cette médication d'activité indiscutable (763). En 1957, Davison dit encore que les esters d'Hydnocarpus sont absolument essentiels dans le traitement *in situ* des taches tuberculoïdes (XXXIII *b*). Laviron, enfin, fort d'une expérience de vingt ans, ajoute : « Nous pouvons affirmer indiscutablement que les lésions cutanées tuberculoïdes régressent plus rapidement avec le chaulmoogra qu'avec les sulfones, car nous ne voulons pas retenir la régression spontanée, rare chez l'adulte, tout au moins en ce qui concerne le lépreux d'Afrique Noire que nous connaissons bien. »

Dans ce cas, à quoi peuvent être attribués les échecs ?

1° Actuellement les falsifications sont rares et le contrôle des préparations chaulmoogriques est facile à réaliser. Certaines espèces paraissent moins actives que d'autres ; ainsi Chaussinand ne semble pas satisfait des huiles d'Hydnocarpus anthelmintica (XXV). Les léprologues de l'Institut Marchoux attribuent une grande valeur aux huiles d'Hydnocarpus Wightiana et de Caloncoba echinata (457). L'activité des Caloncoba camerounais ou congolais, de Carpotroche brasiliensis est généralement admise (XXVII *e*) (725) (494) (455), etc... Il semble que la faveur des huiles soit étroitement liée à leur teneur en acide gorlique. Taraktogenos Kurzii est une espèce rare dont l'emploi n'est pas très répandu. La Conférence Panaméricaine de Rio (1946) recommandait l'huile d'Hydnocarpus Wightiana d'extraction récente ;

2° Les doses annuelles de chaulmoogriques inférieures à 250 ml paraissent insuffisantes. La posologie tient une place importante : ainsi, par exemple, le CIBA 1906, médicament de premier ordre (à la dose quotidienne de 3 grammes) était, en 1956, considéré comme peu efficace à la posologie de 300 mg par jour (d') ;

3° Les traitements irréguliers ou de trop courte durée sont des causes d'échec (196). Les rechutes sont le plus souvent liées à l'absence de traitement d'entretien et de contrôle médical périodique ;

(d') Essais non publiés de l'Institut Marchoux (XLVI).

4° Le mode de traitement limité aux injections intradermiques a une action surtout locale ; il n'empêche pas les réactivations ;

5° Il ne semble pas que les races noire et jaune réagissent différemment au traitement chaulmoogrique (XXVII *a*) ; selon Cochrane, le chaulmoogra serait inefficace sur les races caucasiennes (XXVI *d*).

c) Le chaulmoogra dans la thérapeutique actuelle

Au Congrès de La Havane (1948), Diniz et Stancioli proposaient d'associer les esters de Carpotroche à la sulfonothérapie (258). L'année suivante, R. Michel soutenait une thèse sur l'association sulfone-chaulmoogra (516).

A la suite des observations de Tolentino (836), une étude faite à l'Institut Marchoux a montré une activité synergique des dérivés d'Hydnocarpus Wightiana et de la D.D.S., tout au moins dans la forme tuberculoïde (460 *bis*) ; l'association de ces deux médicaments peut se montrer trop agressive pour le traitement des lépromateux (e') (f'). L'association du chaulmoogra aux sulfones a été jugée plus efficace que la sulfonothérapie seule (702) (108) (109). L'association triple : chaulmoogra-D.D.S.-Tb I, à faibles doses, semble être une formule d'avenir (458) (e').

L'amide obtenue par condensation des acides cyclopenténiques et de la sulfone-mère (Chaulfone, Chaulmosulfone, Hydnosulfone) semble mieux tolérée par voie buccale qu'en injections (e') (f') (329) (441) (656) (247) (530) (252) (XXI). Les thiosemicarbazones des aldéhydes de la série chaulmoogrique ne semblent pas avoir dépassé le stade du laboratoire (879) (409).

E. — LE CHAULMOOGRA EN DEHORS DE LA LEPRE

Le chaulmoogra a été recommandé, seul ou associé, dans la thérapeutique de la tuberculose, non seulement cutanée, urinaire ou laryngée (564) (266) (121), mais aussi de la tuberculose pulmonaire où l'association chaulmoogra-streptomycine aurait un effet étonnant, surtout quand les médicaments habituels ne semblent plus agir (779) (875). En dehors de l'usage vétérinaire (73), le chaulmoogra aurait une certaine efficacité dans le traitement de l'arthrite chronique (780) (792 *bis*), du pian (532), du lupus erythémateux, du lupus vulgaire, du mycosis fungoides, du sarcoïde de Bœck [et de certains cancers ? (70, 71) (464) (124) (479)].

Les esters des acides chaulmoogrique et hydnocarpique ont encore des propriétés antimousse (59).

Si la plupart des dérivés du chaulmoogra et des composés de synthèse analogues n'ont pas résisté à l'épreuve du temps, l'huile neutre, l'huile hydrogénée, les esters éthyliques servent encore à traiter la maladie de Hansen. Ainsi, actuellement, les auteurs anglo-saxons voient dans le chaulmoogra employé *in situ* un produit capable de faire disparaître assez rapidement les lésions inesthétiques. Associés à la D.D.S. sous forme de suspension-retard, les chaulmoogriques tiennent encore une place importante dans les traitements collectifs (Annexes V, VI, VII, VIII).

(e') Voir aussi chapitre : « La 4, 4'-diaminodiphénylsulfone et ses dérivés ».

(f') Voir aussi chapitre : « Médicaments associés » et *Annexes V, VI, VII, VIII.*

LES HUILES CHAULMOOGRIQUES

BIBLIOGRAPHIE

(1) ABREU, EMERSON G.A. : *Univ. Calif. Publ. in Pharmacol.*, 1940, *1*, 275-282 ; *I.J.L.*, 1945, 174. — (2) ADAMS R. : *Zentralbl. f. Haut und Geschlecht.*, 1929, *29*, 176. — (3) ADAMS R., STANLEY W., FORD, PETERSON : *J.A.C.S.*, 1927, *49*, 2934. — (4) ADAMS R., STANLEY W.M., STEARNS : *J.A.C.S.*, 1928, *50*, 1475. — (5) ADRIAENS L. : *Bulletin de l'Institut Royal Colonial Belge*, 1932-1933, *III*, 374-395. — (6) ADRIAENS L. : *Bulletin de l'Institut Royal Colonial Belge*, 1932, *3*, 406-408. — (7) ADRIAENS L. : *Bulletin de l'Institut Royal Colonial Belge*, 1933, *4*, 220-225. — (8) ADRIAENS L. : Les plantes à huile chaulmoogrique - Congo, 1933, t. II, n° 4, 524-534. — (9) ADRIAENS L. : Le Matériel colonial, 1936, *27*, 227.

(10) ADRIAENS L. : *Bull. Soc. Chim. Belge*, 1945, *54*, 101 ; *C.A.*, 1946, 6754 z. — (11) ADRIAENS L. : Recherches sur la composition chimique des Flacourtiacées à huile chaulmoogrique du Congo Belge. *Mém. Inst. colon. belge Sci. nat.*, 1946, *15*, 1-87 ; *I.J.L.*, 1949, 498. — (12) ADVIER, PEIRIER J.C. : *B.S.P.E.*, 1930, *23*, 767. — (13) ALBARRACIN L. : *Rev. Colombiana Leprol.*, 1940, *2*, 224. — (14) ALBARRACIN L. : *Rev. Colombiana Leprol.*, 1940-1941, *2*, 112-124. — (15) ALBARRACIN L. : *Bol. Inst. Nac. Hig. Samper Martinez* (Bogota), 1943, n° 10, 9. — (16) ALBARRACIN L. : *Bol. Inst. Nac. Hig. Samper Martinez*, 1946, *15*, 7. — (17) ALEXIS L., MENAUT B. : *Ann. de Méd. et de Pharm. coloniales*, 1925, *23*, 201-226. — (18) AMARAL E., PARANHOOS U. : *Bull. Génér. Thérapeut.*, 1908, *23*, 1 ; *Arq. Serv. Nac. Lepra* (Rio-J.), 1946. *4*, 331. — (19) ANDERSON H.H., EMERSON G., LEAKE C.D. : *I.J.L.*, 1934, *2*, 39-55 ; *T.D.B.*, 1934, 868.

(20) ANDRÉ E. : *C.R. Acad. Sc.*, 1925, *181*, 1089. — (21) ANDRÉ E., JOUATTE D. : *L'Union pharm.*, 1928, *69*, 129, et *B.S.C.F.*, 1928, *43*, 347. — (22) ANDRÉ Z., LABERNARDIE V. : *B.S.P.E.*, 1933, *26*, 1234-1235. — (23) (Anonyme) : *Bull. of Imper. Institute*, London, 1913, *11*, 439-441. — (24) (Anonyme) : *Lancet*, 1914, *1*, 695 ; *Arq. Serv. Nac. Lepra* (Rio-J.), 1946, *4*, 333. — (25) (Anonyme) : *J.A.M.A.*, 1921, *76*, 248-249 ; *Arq. Serv. Nac. Lepra*, 1946, *4*, 335. — (26) (Anonyme) : O problema da lépra. Em Minas cuida-se da cultura da chaulmoogra e do Carpotroche brasiliensis. *Médicamenta*, 1926, *5* (47), 51. — (27) (Anonyme) : A difusao da cultura do chaulmoogra e a largas applicaçoes do remedio. *Arq. Biol.*, 1926, *10* (119), 118. — (28) (Anonyme) : *Kew Bulletin of Miscellaneous Information*, 1926, *1*, 17-23. — (29) (Anonyme) : Studies upon Leprosy. *Publ. Health Bulletin*, n° 168, 1927. (The preparation of chaulmoogryl alcool.)

(30) (Anonyme) : XLV. The synthesis of iododihydrochaulmoogric acid and its ethylesters. (Studies upon Leprosy.) *Public Health Bulletin*, n° 168, 1927. — (31) (Anonyme) : The preparation of 4-chaulmoogrylaminophénylarsonic acid. (Studies upon Leprosy.) *Public Health Bulletin*, n° 168, 1927. — (32) (Anonyme) : El cultivo del hydnocarpo. *Bol. of sanit.* Panama, 1929, 8 (3), 259. — (33) (Anonyme) : Notes on cultivation of hydnocarpus trees. *Lepr.* Notes, 1929, *7*, 25. — (34) (Anonyme) : Antileprol N.D. (All. Bayer), Hyrganol et Hyrganol iode N.D. (Fr. Specia, R.P.). Ann. Merck (éd. fr.), 1929, p. 219. — (35) (Anonyme) : Chaulmoogra oil. *Bull. of Imper. Institute*, London, 1929, 27 (3), 364. — (36) (Anonyme) : Formulaire pharmaceutique du Service de Santé de l'Armée. - Ch. Lavauzelle, 1930 240-241. — (37) (Anonyme) : *Bull. of Imper. Institute*, 1930, *28*, 6. — (38) (Anonyme) : *I.J.L.*, 1934, *2*, 350. — (39) (Anonyme) : *Lep. India*, 1931, *3*, 17.

(40) (Anonyme) : The genera Hydnocarpus and Taraktogenos in Siam. *Technical and scientific Supplement to the Record*, Siam, 1930, n° 7 — et (Anonyme) : Hydnocarpus and Chaulmoogra trees in Siam. *Bull. of Imper. Institute*, 1931, *29*, 68-71. — (41) (Anonyme) : *I.J.L.*, 1934, *2*, 305. — (42) (Anonyme) : *Lep. Rev.*, 1935, *6*, 23. — (43) (Anonyme) : La culture des Gorlis à la Côte-d'Ivoire. *Bull. mens. Agence écon. A.O.F.*, 1937, *18*, 55-56. — (44) (Anonyme) : O Horto Florestal... - Recorte do « Diario Popular », São Paulo, 17-6-1941. — (45) (Anonyme) : Ja crescem no Horto Forestal as especies vegetais cujó oleo e empregado no tratamento da lepra. - Recorte do « Diario da Noite », São Paulo, 11-6-1941. — (46) (Anonyme) : Una experiencia provertosa. Aclimataçâo da chaumugra. - Recorte do « Diario de São Paulo », 26-6-1941. — (47) (Anonyme) : *I.J.L.*, 1948, *16*, 209-221. — (47 bis) (Anonyme) : *I.J.L.*, 1958, *26*, 391-392. — (48) (Anonyme) : Pharmacopée internationale. (Première édition.) *O.M.S.*, Genève, 1951. — (49) Aoki : *Zentralbl. f. Haût ù. Geschlechtskr.*, 1930, *34* (7/8), 476 (Résumé)

(50) Aoki T., Kawamura M., Kamikawa Y., Fukamachi T. — *Jap. J. Dermat and Urol.*, t. *24* (Réf. incomplète). — (51) Aparicio : Le traitement de la lèpre par les éthers éthyliques de l'huile de chaulmoogra. - 3e Confér. Intern. Lèpre : Strasbourg, 1923, Rapport p. 293. — (52) Arcos : El Carpotroche : Flacourtiacea autoctona de las selvas ecuatorianes. *An. Univ. Central*,, 1938, *60* (304), 917. — (53) Armendt, Adams R. — *J.A.C.S.*, 1930, *52*, 1289. — (54) Arnold H. : *Arch. d. Pharm. ù. Berichte d. Deut. Pharm. Gesellschaft*, 1939, *277*, 206-211 ; *T.D.B.*, 1940, 341. — (55) Arnold H. : *Ber. deutsch. Chem. Gesellschaft*, 10 janvier 1940, pp. 90-94. — (56) Arnold H., Helmert E., Mobus Th., Prigge R. et al. : *Ber.*, 1942, *75*, 369. — (57) Arvin J.A., Adams R. : *J.A.C.S.*, 1927, *49*, 2940, et *J.A.C.S.*, 1928, *50*, 1790 ; *J.P.C.*, 1930, 177. — (58) Arvin J.A., Adams R. : *J.A.C.S.*, 1928, *50*, 1983. — (59) Astra (Sté) : Agent antimousse pour la fabrication des levures. *B.F.*, 981.532, 28 mai 1951 ; *C.A.*, 1955, 2672 e.

(60) Aubreville A. : Flore forestière de la Côte d'Ivoire. - Larose, Paris, 1936, tome 3. — (61) Azua J. : *Lepra*, 1910, *9*, 144-149 ; *Arq. Serv. Nac. Lepra* (Rio-J.), 1946, *4*, 3, 331. — (62) Bacarini I. : *Arq. Mineiros Leprol.* (Bel. Horizonte), 1943, *3*, 65. — (63) Badenoch A.G. : *Lep. Rev.*, 1932, *3*, 144 ; *I.J.L.*, 1933, 385. — (64) Baelz E. : *Monatsch. f. prakt. Derm.*, 1898, *27*, 527 ; *Arq. Serv. Nac. Lepra* (Rio-J.), 1946, *4*, 330. — (65) Baillon H. : Traité de botanique médicale. - Hachette, Paris, 1884. — (66) Baillot d'Estivaux L. : *Ann. Falsif.*, 1959, *52*, 149-153. — (66 bis) Balbi E. : *Giorn. Ital. Derm. Sif.* (volume 61, pp. 623-629) ; *T.D.B.*, 1926, 843. — (67) Baranger P. : *Ann. Physiol. et Phys.-Chim. Biol.*, 1937, *13*, n° 2 ; *I.J.L.*, 1938, 601, et *I.J.L.*, 1938, *6*, 460. — (68) Baranger P. : *I.J.L.*, 1949, *17*, 49-60 ; *B.I.P.*, 1951, 816. — (69) Baranger P. (Pr) : Communication personnelle, 1952.

(70) Baranger P. (Pr) : Communication personnelle au Dr Laviron, 1953. — (71) Baranger P., Marechal R. : *C.R. Acad. Sci.*, 1950, *231*, 661-663 ; *Prod. pharm.*, 1951, 501. — (72) Baranger P., Tung B.Q. : *J. Ecole Polytechnique*, Paris, 1939, *145*, 221-230 ; *B.I.P.*,, 1941, *39* (1/2), 21 ; *B.I.P.*, 1942, 159. — (73) Barat M. : L'huile de chaulmoogra dans le traitement de la démodécie. *Recueil méd. vét.*, 15 nov. 1926, pp. 666-669 ; *B.I.P.*, 1927, 767. — (74) Barba Rubio M. : *VIIth Cong. Intern. Leprol.* (Tokyo), 1958, Abstracts, p. 194. — (75) Barbaud (Pharmacien-Capitaine) : Communication personnelle, 1953. — (75 bis) Barbosa : A luta pela implantaçâo da « Chaulmùgra » no Brasil. - Recorte de « Noticia medical », juin 1935. — (76) Bardin : Le *Gorli* et les plantes antilépreuses en Côte-d'Ivoire. - Monographie, 1938, (Station Expérimentale des Quinquinas de Man, Côte-d'Ivoire). — (77) Baré J. : *B.S.P.E.*, 1938, *31*, 341-345 ; *I.J.L.*, 1940, 119. — (78) Barman J.M. : *Rev. Argent. Dermatosifilo.*, 1947, *31*, 103-7 ; *I.J.L.*, 1948, 111, et *Rev. Col. Méd. Chir.*, 1947, p. 26. — (79) Barrowcliff M., Power F.B. : *J. Chem. Soc.* London, 1907, *91*, 557-558, et *Am. J. Pharm.*, 1915, *87*, 493-500.

(80) Barry, Mac Nally : ... Acides gras synthétiques. *Nature*, London, 1945, 156, 48. — (81) Bartmann I. : *Ann. Soc. Belge Méd. trop.*, 1934, *14*, 7 ; *I.J.L.*, 1935, 508. — (82) Basombrio G. : *Rev. Argent. Dermatosifilo*, 1943, 27, 238-240 ; *I.J.L.*, 1943, 98. — (83) Basu U.P., Mazumder A. : *Lep. India*, 1939, *11* (2), 53. — (84) Baudon A. : Contribution à l'étude du genre Caloncoba

en Afrique Equatoriale Française. - Doc. inédit transmis à M. le Pr Perrot (nov. 1930) ; collect. Mlle M.-Th. François. — (85) Bechelli L.M., Rotberg A. : Fondements biologiques de l'activité thérapeutique du chaulmoogra. *Arq. Serv. Nac. Lepra* (Rio-J.), 1946, *4*, 3, p. 347 et suiv. — (86) Beille L. : Précis de botanique pharmaceutique. - Maloine, Paris, 1935. — (87) Bercovitz : *J.A.M.A.*, 1917, *68*, 1960. — (88) Berg : Chemistry of acid-fastness. *Proc. Soc. Exptl. Biol. Méd.*, 1953, *84*, 196-198 ; *C.A.*, 1954, 2168 h. — (89) Bernard P. : *B.S.P.E.*, 1933, *26*, 1234.

(90) Bernhard K., Müller L. — Stoffwechselversuche mit ω-cyclopentenyl ùnd ω-cyclopentyl substituierten Fettsaüren. *Hoppe-Seyler's Z. Physiol. Chem.*, 1938, 256, 85. — (91) Berny P., Mauzé J. : *B.S.P.E.*, 1940, 33, 308. — (92) Berret : *Rev. Gén. Clin. et Thérap.*, 1937, *51*, 485-487. — (93) Bertarelli : Os oleos de chaulmoogra. *Arq. Biol.*, 1928, *12* (137), 53. — (94) Birjukow J. : *Arch. f. Derm. u. Syph.*, 1905, *74*, 113-114 ; *Arq. Serv. Nac. Lepra* (Rio-J.), 1946, *4*, 3, 322. — (95) Black R.S. : *South Afric. Med. Record*, 15-6-1903 ; *Arq. Serv. Nac. Lepra* (Rio-J.), 1946, *4*, 3, 328. — (96) Bloch A., Bouvelot N. : *Ann. de Méd. et Pharm. Colon.* (Marseille), 1921, *19*, 181. — (97) Bock C., Antinori F. : *Igiene sanit. Pubbl.*, 1955, *11*/11-12, 573-581 ; *Exc. med.* : sect. IV, 1956, *9*, n° 11, 627. — (98) Bockmuhl : Esters chaulmoogriques et hydnocarpiques de la cholestérine. *U.S.P.*, n° 1.944.542. The Official Gazette of the U.S. (Patent Office) Department of Commerce, Washington D.C. ; publié le 23-1-1934. p. 908. — (99) Boez L., Guillerm J., Marneffe H. : *Arch. Inst. Pasteur de l'Indochine*, 1930, n° 11, 27.

(100) Bokil K.V., Nargund K.S. : *Proc. Indian Acad. Sci.*, 1940, *11 A*, 409. — (101) Bokil K.V., Nargund K.S. : *Proc. Indian Acad. Sci.*, 1941, *13 A*, 233. — (102) Bokil K.V., Nargund K.S. : *J. Univ. Bombay*, mars 1942, 118 ; *T.D.B.*, 1942, 698. — (103) Bolding J. : *Experientia*, 1948, *4*, 270. — (104) Bömer, Engel : *Zeit. Unters. Lebensm.*, 1929, *57*, 113. — (105) Bonnet (Pharmacien-Colonel) : Communication personnelle, 1947. — (106) Bontoux E. : Technologie et analyse chimique des huiles, graisses et cires (d'après J. Lewkowitsch). - Dunod, Paris, 1929. — (107) Bories A., Desprez G. : Contribution à l'étude thérapeutique de l'huile de chaulmoogra, Gynocardées. - 1 broch. 40 pp., éd. 3, rev. et augm., Paris, 1898. — (108) Bose D.N. : *Lep. India*, 1953, *25*, 87 et 148-150. — (109) Bose D.N. : *Lep. India*, 1955, *27*, 107.

(110) Botafogo G. : Réaction du chaulmoograte d'éthyle avec le trichlorure d'antimoine. *Rev. Brasil. Med.*, 1947, *4*/16, 423-424 ; *Exc. med.*, sect. II, 1948, 1/4 avril, p. 537. — (111) Bouillat M. : *Ann. de Méd. et Pharm. Colon.* (Marseille), 1934, p. 17. — (112) Bouillat M., Talec D. : *Rev. de Médecine et d'Hygiène Trop.*, nov.-déc. 1933 ; *B.S.P.*, 1934, p. 445. — (113) Boulay : *B.S.P.E.*, 1923, *16* (2), 151. — (114) Boyd S. : The Bhau Daji treatment of leprosy. *Brit. J. Dermat.*, 1893, *5*, 203. — (115) Brandberg O. : *C.R. Soc. Biol.*, 1927, *97*, 1637. — (116) Brassac : « Elephantiasis » - in : « Dictionnaire encyclopédique des Sciences médicales », de A. Lechambre et L. Lereboullet. G. Masson - P. Asselin, 1886. — (117) Brault : *Bull. Soc. Franç. Derm. et Syph.*, 1907, *7*, 407 ; *Arq. Serv. Nac. Lepra* (Rio-J.), 1946, *4*, 3, 323. — (118) Brill H.C. : Hydnocarpus venenata. *Philipp. J. Sci.*, 1916, *A 11*, 75-80, et : Pangium edule ; Hydnocarpus alcalae. *Philipp. J. Sci.*, 1917, *A 12*, 37-46. — (119) Brill H.C., Williams : *Philipp. J. Sci.*, 1917, *A 12*, 207.

(120) *The British Pharmacopoeia* : Injectio olei hydnocarpi. Injectio olei hydnocarpi aethylici. Oleum hydnocarpi. Oleum hydnocarpi aethylicum. - London, 1948. — (120 bis) *British Pharmaceutical Codex*. London, 1959, p. 352. — (121) Bronfin, Markel : *Amer. Rev. Tuberc.*, 1923, *8*, 214. — (122) Brousse A., Vires I. : *Lepra*, 1900, *1*, 155-159 ; *Arq. Serv. Nac. Lepra* (Rio-J.), 1946, *4*, 3, 327. — (123) Browning, Woodrow, Adams : *J.A.C.S.*, 1930, *52*, 1281. — (124) Burgess N. : *Brit. Med. J.*, 1935, *2*, 835 ; *I.J.L.*, 1936, 259. — (125) Burnet E., Cabassu V. : *Arch. Inst. Pasteur Tunis*, 1941, *30*, 203-226 ; *I.J.L.*, 1943, 85. — (126) Burschkiess K. : *Ber. d. dtsch. Chem. Ges.*, 1938, *71*, 233. — (127) Burschkiess K. : *Ber. d. dtsch. Chem. Ges.*, 1938, *71*, 1855. — (128) Burschkiess K. (Huiles de Flacourtiacées et leurs dérivés). *Angewandte Chemie Berlin*, 1938, p. 772 ; *Chimica et Industria*, 1938, *20*, 358. — (129) Burschkiess K. : *Zentralbl. Bakt. Parasitenk.*, 1939, *144*, 239.

(130) Burschkiess K. : *Ber. d. dtsch. Chem. Ges.*, 1940, *73*, 405-408 ; *B.I.P.*, 1942, 160. — (131) Burschkiess K. : *Arch. Pharmaz. Ber. dtsch. Pharm. Ges.*, 1941, *279*, 45-51 ; *B.I.P.*, 1943, 82. — (132) Burschkiess K. : Zur Chemotherapie der Lepra. *Zeitschr. f. Hyg. ù. Infektionskr.*, 1942, *124*, 333-340 ; *B.I.P.*, 1944, 332 ; *T.D.B.*, 1943, 610 ; *I.J.L.*, 1944, 124-5. — (133) Burschkiess K. : *Naturwissensch*, 1943, *31*, 369 ; *Prod. pharm.*, 1944, 75 D. — (134) Burschkiess K. : voir référence précédente (133). — (135) Burschkiess K. : *Naturwissensch.* fev.-mars 1944, 32-84 ; *Bull. C.N.R.S.*, 1945, *6*, 2e part., p. 1099. — (136) Burschkiess K. · *Ber. d. dtsch. Chem. Ges.*, 1944, *77*, 90-94 ; *B.S.C.F.*, 1945, 115. — (137) Burschkiess K., Scholl J. : *Arch. Pharm. ù. Ber. dtsch. Pharm.*, 1943, *281*, 328-336 ; *B.S.C.F.*, 1945, 85. — (138) Burschkiess K., Scholten C. : *Naturwiss.*, 1943, *31*, 591-592 ; *B.I.P.*, 1944, 333. — (139) Busquet : *C.R. Acad. Sci.*, 1916, *162*, 654. — (139 bis) Busson (Pharmacien-Lieut.-Colonel) : Communication personnelle, 1960.

(140) Buu-Hoi N.P., Cagniant P. : *B.S.C.F.*, 1942, *8*, 355-357. — (141) Buu-Hoi N.P., Cagniant P. : *Ber. d. dtsch. Chem. Ges.*, 1942, *75*, 1181-1189 ; *B.S.C.F.*, 1943, 140. — (142) Buu-Hoi N.P., Cagniant P. : Recherches sur la chimie et la biochimie du chaulmoogra. *B.S.C.B.*, 1942, *24*, 291. — (143) Buu-Hoi N.P., Cagniant P. : *B.S.C.F.*, 1942, *8*, pp. 99-104, pp. 104-107, pp. 107-111 ; *B.I.P.*, 1943, 81. — (144) Buu-Hoi N.P., Cagniant P. : *C.R. Soc. Biol.*, 1942, *136*, 771-772. — (145) Buu-Hoi N.P., Cagniant P. : *B.S.C.F.*, 1943, *5*, 135-7. — (146) Buu-Hoi N.P., Cagniant P. : *C.R. Acad. Sci.*, 1943, *216*, 120-122. — (147) Buu-Hoi N.P., Cagniant P. : *Naturwissensch.*, 1944, *32*, 83 ; *B.S.C.F.*, 1947, 152 D. — (148) Buu-Hoi N.P., Cagniant P. : *Rec. Trav. Chim. Pays-Bas*, 1948, *67*, 53 ; *Farmaco*, 1948, 345. — (149) Buu-Hoi N.P., Cagniant P., Janicaud J. : Etat présent de la chimiothérapie de la lèpre. *Rev. Scientifique* Paris, 1941, *79*, 433-439 ; *Bull. C.N.R.S.*, 1942, 3/4, 176.

(150) Buu-Hoi N.P., Cagniant P., Janicaud J. : *C.R. Acad. Sci.*, 1941, *212*, 1105-8 ; *Bull. C.N.R.S.*, 1941, 2/4, 173 (2). — (151) Buu-Hoi N.P., Cagniant P., Janicaud J. : *C.R. Acad. Sci.*, 1941, *212*, 577-579 et 729-732 ; *B.I.P.*, 1943, 80. — (152) Buu-Hoi N.P., Cagniant P., Janicaud J. : *B.S.C.F.*, 1943, *10*, 137. — (153) Buu-Hoi N.P., Le Bihan H., Rayet P., Bruckner P. : Contribution à la pharmacologie des dérivés de l'huile de chaulmoogra. *Arch. int. pharmacodyn.*, 1951, *87*, 179-188. — (154) Buu-Hoi N.P., Ratsimamanga A.R. : Contribution à l'étude de la toxicité du chaulmoogra et de ses dérivés. Rôle de la louble liaison. *B.S.C.B.*, 1941, *23*, 459-464 ; *B.I.P.*, 1943, 80. — (155) Buu-Hoi N.P., Ratsimamanga A.R. : *C.R. Soc. Biol.*, 1942, *136*, 771-772 ; *Prod. pharm.*, 1943, 148 D. — (156) Buu-Hoi N.P., Ratsimamanga A.R. : *C.R. Soc. Biol.*, 1942, *136*, 23-24 et 772-774. — (157) Buu-Hoi N.P., Ratsimamanga A.R. : *C.R. Soc. Biol.*, 1943, *137*, 189 et 362. — (158) Buu-Hoi N.P., Sy M., Xuong N.D. : *C.R. Acad. Sci.*, 1955, *240*, 785-787. — (159) Buu-Hoi N.P., Xuong N.D. : *B.S.C.F.*, 1948, pp 751-754.

(160) Buu-Hoi N.P., Xuong N.D., Tien N.B. : Compounds of potential interest for the chemotherapy of leprosy. *J. Org. Chem.*, 1956, *21*, 415-418 ; *B.I.P.*, 1956, 3535. — (161) Cagniant P., Jacque L., Janicaud J. : *B.S.C.F.*, 1943, *10*, 106-107 ; *Prod. pharm.*, 1943, 211 D. — (162) Calcagno : Preparaciones chaulmoogricos y carpotrochicos para el tratamento. *Semana med.*, 1936, *43*, 2 (38), 798. — (163) Callari J. : *Lepra*, 1903, *3*, 61 ; *Arq. Serv. Nac. Lepra* (Rio-J.), 1946, *4*, 322. — (164) Calvo : Plantas de nuestro pais que podrian utilizarse para la obtencion del aceite de chaulmugra. *Rev. Med. S. José*, Costa-Rica, 1943, *9* (90), 8. — (165) Cardoso H.T. : *Acta med.* Rio-de-Janeiro, 1938, *2*, 145-150. — (166) Cardoso H.T. : *Acta med.* Rio-J., 1940, *6*, 27. — (167) Cardoso H.T. : *Rev. Colomb. Leprol.*, 1940, *2* (1), 95. — (168) Cardoso H.T. : *Rev. Colomb. Leprol.*, 1940, *2* (1), 102. — (169) Carillo F. : *Semana med.*, 1934, 8 nov. ; *I.J.L.*, 1936, 128.

(170) Carneiro : Introduçâo e acclimataçâo de plantas contra a lepra. Recorte d' « O Estado de Sâo-Paulo », juillet 1940, et : *Monografia*, S.-Paulo, 1941. — (171) Carrasquilla : La lepra en el Brasil. El aceite de Carpotroche. *Arq. lepra*, 1930, *2* (2o seria 19/21, 73. — (172) Carvalho (J.C. de) : *Rev. bras. leprol.*, 1941, *9* (2), 193. — (173) Carvalho (J.C. de) : *Arq. Serv. Nac. Lepra* (Rio-J.), 1946, *4*, 3, 271. — (174) Castel (du) : *Lepra*. 1902, *2*, 107-115 ; *Arq. Serv. Nac. Lepra*. Rio-J.), 1946, *4*, 3, 324. — (175) Cathen M. : *Indian Med. Gaz.*, avril 1920, p. 134 ; *B.I.P.*, 1920, 418. — (176) Cavier R. : *B.S.C.B.*, 1941, *23*, 311 et 317. — (177) Cavier R. : *Thèse doct. ès sciences*, Paris, 1943.

— (178) Ceccaldi P.F., Wegmann W., Biez J. : *B.S.C.B.*, 1954, pp. 415-424. — (179) Chambon M., Chambon P. : *Lyon pharm.*, 1950, *4*, 117.

(180) Chambon M., Chambon P. : *Lyon pharm.*, 1955, *1*, 19-20 ; *A.P.F.*, 1955, 161. — (181) Chambon M., Pourtoy H. : *Lyon pharm.* (numéro spécial), 1956, n° 7, 23-28. — (182) Chandy P.J. : *Lep. India*, 1947, *19*, 72-79 ; *I.J.L.*, 1949, 498. — (183) Chatel R. : De la famille des Bixacées. Etude et description de la tribu des Pangiées. *Thèse dipl. Pharm.* Paris, 1880. — (184) Chatterjee S.N. : *Lep. India*, 1948, *20*, 109-111 ; *I.J.L.*, 1950, 120. — (185) Chattopadhyay : The examination of chaulmoogra. *Amer. J. Pharm.*, 1915, *87*, 473. — (186) Chaussinand R. : *I.J.L.*, 1948, *16*, 272. — (187) Chemin : Des influences diverses qui se sont exercées à travers les âges, sur le développement et l'enseignement de la médcin au Japon. *Arch. Médecine et Pharmacie Navales*, 1914, pp. 29 et suiv. — (188) Chevalier A. : Exploration botanique de l'A.O.F.. - Lechevallier, Paris, 1920, p. 37. — (189) Chevalier A. : Origine botanique de l'huile de chaulmoogra. *R.B.A.*, 1922, *2*, 140-148.

(190) Chevalier A. : Sur le genre africano-brésilien, *Lindackeria* Presl., dont les graines renferment un beurre à acide hydnocarpique. *R.B.A.*, 1947, *27*, 1-5. — (191) Chevalier, Labernardie : Lèpre et cholestérolémie. *Rev. de méd. et d'hyg. trop.*, 1934, *26*, 224. — (192) *China Med. Journal*, juillet 1925, *39*, n° 7 : communications de V.G. Heiser, H. Fowler, H.R. O'Brien et B.M. Runchoiyon, relatives au traitement de la lèpre, pp. 591-600 ; B.E. Read : The leucocytosis induced by chaulmoogra oil, p. 605 ; B.E. Read et C.T. Feng : Preparation and use of ethylesters of chaulmoogra, p. 612 ; B.E. Read : Oral administration of chaulmoogra oil, p. 619. — (193) Chiyuto S., Manalang C., Rodriguez J., Bennet M.W. : *I.J.L.*, 1935, *3*, 411-423. — (194) Chopra : Chaulmoogra Taraktogenos Kurzii. N.O. Bixineae. *Indigenous drugs of India*, Calcutta, 1933, p. 391. — (195) Claeys C., Quinot E. : Fixation des protéines et des acides gras sur le quartz. *B.S.C.B.*, 1956, *38*, 1063-1069. — (195 bis) Cochrane R.G. : *Med. Press*, 9 mai 1945. — (196) Cochrane R.G. : New developments in the therapy of leprosy. - *Proc. 4th Intern. Cong. Trop. Med. and Malaria, Washington D.C.*, Dept. of State, Washington, 1948. 1 vol., pp. 374-81 ; *I.J.L.*, 1949, 162. — (197) Cochrane *R.J. : I.J.L.*, 1948, *16*, 139-144. — (198) *Codex Medicamentarius Gallicus :* Rectificatif caract. huile de chaulmoogra (acidité). - *Codex 1949*, p. 1217 (errata). — (199) Coghill : *Amer. Trop. Med. and Parasit.*, 1917, *11*, 205.

(200) Coelho J.G. : *Pr. méd.*, Paris, 27 oct. 1926, n° 66, 1357 ; *B.I.P.*, 1928, 143. — (201) Cole H.I. : The constituents of hydnocarpus wightiana oil. - *Philipp. J. Sci.*, 1929, *40*, 499. — (202) Cole H.I. : *Philipp. J. Sci.*, 1929, *40*, 503. — (203) Cole H.I. : *I.J.L.*, 1933, *1*, 81. — (204) Cole H.I. : *Lepr. Rev.*, 1931, 2 (3), 109. — (205) Cole H.I. : *Philipp. J. Sci.*, 1932, *47*, 351. — (206) Cole H.I. : Chemistry of leprosy drugs. - *I.J.L.*, 1933, *1*, 159-194 ; *T.D.B.*, 1934, 546. — (207) Cole H.I. : *I.J.L.*, 1935, *3*, 81-82. — (208) Cole H.I. : *I.J.L.*, 1936, *4* (4), 513. — (209) Cole H.I. : *Rev. bras. leprol.*, 1936, *4*, 3-7 ; *I.J.L.*, 1937. 402.

(210) Cole H.I. : *I.J.L.*, 1938, *6*, 459-460. — (211) Cole H.I., Cardoso H.T. : *Rev. bras. leprol.*, 1936, *4*, 333-340 ; *I.J.L.*, 1937, 234. — (212) Cole H.I., Cardoso H.T. : Purification and etherification of chaulmoogra. - *I.J.L.*, 1936, *4*, 455. — (213) Cole H.I., Cardoso H.T. : *I.J.L.*, 1937, *5*, 277. — (214) Cole H.I., Cardoso H.T. : *J.A.C.S.*, 1937, *59*, 963-965 ; *I.J.L.*, 1938, 283. — (215) Cole H.I., Cardoso H.T. : Isolation and properties of gorlic acid, an optically active liquid fatty acid. - *J.A.C.S.*, 1938, *60*, 612 ; *I.J.L.*, 1939, 439. — (216) Cole H.I., Cardoso H.T. : *I.J.L.*, 1938, *6*, 459. — (217) Cole H.I., Cardoso H.T. : A method for the quantitative analysis of chaulmoogra oils. - Cong. Intern. Leprol. Le Caire, 1938. Résumé, in : *I.J.L.*, 1938, *6*, 459. — (218) Cole H.I., Cardoso H.T. : Analysis of chaulmoogra oils : 1) Carpotroche brasiliensis oil. - *J.A.C.S.*, 1938, *60*, 614 ; *I.J.L.*, 1939, 439. — (219) Cole H.I., Cardoso H.T. : Analysis of chaulmoogra oils : 2) Oncoba echinata oil. - *J.A.C.S.*, 1938, *60*, 617 ; *I.J.L.*, 1939, 440.

(220) Cole H.I., Cardoso H.T. : Analysis of chaulmoogra oils : 3) Hydnocarpus wightiana oil. - *J.A.C.S.*, 1939, *61*, 2351. — (221) Cole H.I., Cardoso H.T. : Analysis of chaulmoogra oils : 4) Hydnocarpus anthelmintica oil ; 5) Taraktogenos Kurzii oil. - *J.A.C.S.*, 1939, *61*, 3442. — (222) Cole H.I.,

CARDOSO H.T. (Acides aléprique, aléprylique, aléprestique et aléprolique, nouveaux homologues de l'acide chaulmoogrique). - *J.A.C.S.*, 1939, *61*, 2349 ; *I.J.L.*, 1941, 215. Voir aussi : *Mem. Inst. Osw. Cruz*, 1939, *34* (3), 437. — (223) COLE H.I., CARDOSO H.T. : Analysis... (identique à réf. 222) ; *T.D.B.*, 1942, 229. — (224) COLEMAN G.H., ADAMS R. : *J.A.C.S.*, 1932, *54*, 1982-1985 ; *B.S.P.*, 1933, 245 ; *B.S.C.F.*, 1932, *52*, 1576. — (225) COLLIN E. : *Ann. Falsif.*, 1911, *4*, 67-72. — (226) Commission consultative de la lèpre : Extraction du beurre de Gorli. Préparation des esters éthyliques. Paris, 1946. (Doc. Institut Marchoux.) — (227) CONCEPCION I., SALCEDO J. : The calcium contents of blood in lepers. - *J. Phil. Is. Med. Ass.*, 1926, *6*, 154. — (228) Conférence de Calcutta (1933) : *Lep. India*, 1933, *5*, 143 ; *I.J.L.*, 1933, 508. — (229) CONTRERAS-DUENAS F. (Essai et appréciation du premier ester de chaulmoogra entièrement espagnol). - *Fontilles*, juill. 1945, *2*.

(230) CORREA : El aceite de Carpotroche. - *Arq. lepra*, 1930, *2* (2e série 19/21), 74. — (231) Pr COURTOIS J.E. : Communication personnelle, 1953. — (232) CREAC'H P. : Les « chaulmoogriques » africains ; le beurre de Gorli. (2 parties.) - *Méd. trop.*, 1941, *1*, 36-58 et 126-145. — (233) CUERVO : Alguns datos sobre el aceite de chaulmoogra. - *Arq. lepra*, 1929, *1* (1re série, 9), 269. — (234) DAJI B.: Das Ol des H. inebrians ein Mittel gegen Lepra. - *Monats. f. prakt. Dermat.*, 1893, *17* (11), 573 (résumé). — (235) DANIELSSEN D.C. : *Monats. f. prakt. Dermat.*, 1890, *10*, 240-241 ; *Arq. Serv. Nac. Lepra* (Rio-J.), 1946, *4*, 3, 321. — (236) DANLOS : *Bull. Soc. Fr. Dermat. Syph.*, 1903, *14*, 212-213 ; *Arq. Serv. Nac. Lepra* (Rio-J.), 1946, *4*, 3, 327. — (237) DARZINS E. : Recherches sur l'action de l'huile de pin et de l'huile de chaulmoogra sur les bacilles A.R. et sur la tuberculose du cobaye. - *Ann. I. P.*, 1938, *61*, 172-186. — (238) DA SILVA : Sapucainha. - *Rev. bras. med. pharm.*, 1926, *2*, 627. — (239) DAVIES, ADAMS R. : *J.A.C.S.*, 1928, *50*, 2297.

(240) DE N.K. : Studies in the factors affecting the oxidation of hydnocarpus oil. - *Lep. India*, 1938, *10*, 76-82 ; *I.J.L.*, 1939, 119. — (241) DE N.K. : Preservative effect of creosote on hydnocarpus oil. - *Lep. India*, 1940, *12*, 55-58 ; *T.D.B.*, 1941, 27. — (242) DEAN A.L., WRENSHALL R. : Fractionnation of chaulmoogra oil. - *J.A.C.S.*, 1920, *42*, 2626-2645. — (243) DEAN A.L., WRENSHALL R. ; *Publ. Hlth Rep.*, 1922, *37* (23), 1395. — (244) DEAN A.L., WRENSHALL R., FUJIMOTO : *J.A.C.S.*, 1925, *47*, °403. — (245) DEAN A.L., WRENSHALL R., FUJIMOTO : *U.S. Publ. Health Bull.*, 1927, *168*, 28. — (246) DE CANDOLLE : A new species of Hydnocarpus. - *Philipp. J. Sci.*, 1916, *11*, 37. (247) DELIWALA C.V., GANAPATHI K., RAJAGOPALAN S. : *Proc. Indian Acad. Sci.*, 1950, *31* A, 21-25 ; *C.A.*, 1950, 7439. — (248) DENNEY O.E. : *Publ. Hlth Rep.*, 1926, *41*, 2593-2597 ; cité par JOHANSEN et ERICKSON : *I.J.L.*, 1949, 273. (249) DESPREZ G. : Sur le chaulmoogra. - *J.P.C.*, 1900, *11*, 315-316.

(250) DESPREZ G. : Etude sur le chaulmoogra... - *Thèse doct. Univ. Pharm.*, Paris, 1900, 80 pp. (Baillère, édit.). — (251) DHARMENDRA : « Tuvaraka » of ancient Hindu medicine is Hydnocarpus Wightiana and not Gynocardia odorata or Taraktogenos Kurzii. - *Lep. India*, 1941, *13*, 51-53 ; *I.J.L.*, 1945, 172. — (252) DHARMENDRA, CHATTERJEE K.R. : *Lep. India*, 1955, *27*, 230-235, et : *Bull. Calcutta Sch. Trop. Med.*, 1955, 3/4, 175. — (253) DHARMENDRA, SANTRA I. : *Lep. India*, 1944, *16*, 54-57 ; *I.J.L.*, 1944, 143. — (254) DIESNIS A. : L'huile de chaulmoogra. Agriculture et élevage au Congo Belge. Bruxelles, fév. 1934, n° 27 ; *La Semaine Coloniale*, 1934, n° 377, janv. — (255) DIKSHIT B. : Alepol in leprosy. - *Indian Med. Gaz.*, 1932, *67*, 7 ; *I.J.L.*, 1933, 120. — (256) DIKSHIT B. : Pharmacology of salts of fatty acids of chaulmoogra oil. 1) Alepol. - *I.J.L.*, 1933, *1*, 256, et *Indian J. of Med. Research*, 1932, *19*, 775. — (257) DINIZ O., MARIANO J. : *Arq. Serv. Nac. Lepra* (Rio-J.), 1946, *4*, 3, 153. — (258) DINIZ O., STANCIOLI J. : Cong. Intern. Lepr., La Havane, 1948 ; *I.J.L.*, 1948, 273. — (259) DORNER A. : *Deutsch Med. Woch.*, 1938, *64*, 1257 ; *T.D.B.*, 1938, 891.

(260) DUBOIS A. : Notes pharmacologiques sur le beurre de Caloncoba. - *Ann. Soc. Belge Méd. Trop.*, 1940, sept., 249-256 ; *T.D.B.*, 1942, 857. — (261) DUBOIS A. : *Acta Biol. Belg.*, 1942, *2*, n° 4, 400-402. — (262) DUBOIS A. : Action inhibante de dérivés chaulmoogriques sur la culture en milieu liquide du bacille tuberculeux aviaire. - *Ann. Soc. Belge Méd. Trop.*, 1944, *24*, 1-12 ; *B.S.C.F.*, 1945, 176. — (263) DUBOIS A., RESSELER : Emulsion d'huile de chaulmoogra : préparations. Tolérance par voie veineuse chez les animaux. - *Ann. Soc. Belge Méd. Trop.*, 1939, *19* (3), 355. — (264) DU-

BREUILH W. : *Lepra*, 1905, *5*, 3-12 ; *Arq. Serv. Nac. Lepra* (Rio-J.), 194u, *4*, 3, 323. — (265) DUNBAR : *Deutsch. Med. Woch.*, 1911, 53 (fabrication de la margarine). — (266) DUVERGEY : *J. Urol. Fr.*, 1949, *55*, nº 5-6, 348-352. — (267) DYER I. : *Lepra*, 1906, *6*, 49-55 ; *Arq. Serv. Nac. Lepra* (Rio-J.), 1946, *4*, 3. 328. — (268) ECOLE DE VULGARISATION DE SOUBRÉ (Côte-d'Ivoire) : Notes et observation sur le Gorli (Doc. Institut Marchoux), 1931. — (269) EDWALL : Le Canudo de Pito. Une nouvelle plante antilépreuse du Brésil : Carpotroche brasiliensis. - *Revue intern. de Renseign. Agricoles*, Rome, 1924, *2*, nº 4, 959-960.

(270) EHLERS : *Lepra*, 1910, 11, 305-306 ; *Arq. Serv. Nac. Lepra* (Rio-J.), 1946, *4*, 3, 323. — (271) EMERSON G.A. : Mechanism of the emetic action of the chaulmoogrates. - *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1934, *32* (1), 238. — (272) EMERSON G.A. : Influence of dehydrocholic acid on oral toxicity of chaulmoogra oil. - *I.J.L.*, 1937, *5*, 159 ; *B.I.P.*, 1937, 1027. — (273) EMERSON G.A. : Some pharmacologic effects of the choline ester of chaulmoogric acid. *I.J.L.*, 1941, *9*, 341-345 ; *T.D.B.*, 1942, 230. — (274) EMERSON G.A., ANDERSON H.A. : Acute toxicity of ethyl chaulmoograte. - *Proc. Soc. Exp. Biol., Med.*, 1934, *32* (2), 289. — (275) EMERSON G.A., ANDERSON H.A., LEAKE C.D. : Effect of chaulmoogric acid derivatives on lipolytic activity *in vitro*. - *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1933, *31*, 2, 272-273 ; *T.D.B.*, 1934, 262. — (276) EMERSON G.A., ANDERSON H.A., LEAKE C.D. : *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1933, *31*, 274-277. — (277) EMERSON G.A., ANDERSON H.A., LEAKE C.D. : *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1933, *31*, 1, 18-20. — (278) EMERSON G.A., ANDERSON H.A., LEAKE C.D. : *Arch. Intern. Pharmaco. Dyn. et Thérap.*, 1934, *48*, 247-254 ; *B.S.P.*, 1936, 542. — (279) EMERSON G.A., ANDERSON H.A., LEAKE C.D. : An improved laboratory method for evaluating drugs proposed for the treatment of leprosy. - *J. Pharmacol.*, 1934, *51*, 137.

(280) EMMART E.W. : *Amer. Rev. Tuberc.*, 1946, *53*, 83-95 ; *I.J.L.*, 1948, 504. — (281) ENGEL-BEY : *Lepra*, 1910, 11, 274-290 ; *Arq. Serv. Nac. Lepra* (Rio-J.), 1946, *4*, 3, 333. — (282) ENGEL-BEY : *Arch. f. Dermat. u. Syphilis*, 1911, *110*, 147. — (283) ESPADA J.P. : *Arq. Serv. Nac. Lepra.* (Rio-J.), 1946, *4*, 3, 329 (résumé d'article publié en 1899). — (284) FAGET G.H. : *Publ. Hlth Rep.*, 1942, *57*, 641-652 ; *I.J.L.*, 1949, 274. — (285) FAGET G.H. : *Publ. Hlth Rep.*, 1946, *61*, 1871-1883 ; *I.J.L.*, 1949, 274. — (286) FARMAKIDIS : *C.R. Cong. Int. Méd. Trop. Hyg.*, 1928, *5*, 299 (traitement de la lèpre par les sels sélectionnés d'acides gras d'Hydnocarpus Wightiana). — (287) Pr FAVARGER (Genève) : Communication personnelle, 1953. — (288) FENG C.T. : *The Chinese Med. J.* Shanghaï, 1934,, *48*, 563 ; *Brux. Méd.*, 1934, 470. — (289) FENG C.T., CHENG : *Off. Int. Hyg. Pub.*, 1936, *28* (2), 338 (résumé).

(290) FERNANDEZ J.M.M. : *Semana med.*, 1944, *51*, 1167-1178 ; *I.J.L.*, 1944, 143. — (291) FERNANDEZ J.M.M., BARMAN J., SERIAL A., VACCARO A. : Tratamiento de la lepra com esteres bencilicos del aceite de chaulmoogra... I. Estudio de la tolerancia. - *Semana med.*, 1944, *51*, 50. — (292) FERNANDEZ J.M.M., BARMAN J., SERIAL A., VACCARO A. : Estudios sobre el tratamiento... Administracion de los esteres bencilicos del aceite de chaulmoogra por sondaje duodenal. - *Semana med.*, 1945, *52*, 573 ; *I.J.L.*, 1946, 26. — (293) FERNANDEZ J.M.M., SCHUJMAN S. : *Rev. Argentina Dermatosif.*, 1934, *28*, nº 1 ; *I.J.L.*, 1936, 128. — (294) FERON, LANCIEN : *C.R. Acad. Sci.*, 1934, *198*, 683. — (295) FERRÉ : Préparation antilépreuse à partir d'huile de Caloncoba du Cameroun. - *Ann. Méd. Pharm. Col.* Marseille, 1932, *31*, 78 ; *I.J.L.*, 1935, 241. — (296) FERRERO M. : *Arch. Ital. Sci. Méd. Col.*, 1928, *I*, tome *9*, 647. — (297) FILARETOPOULO G. : Leprosy. - *British J. of Derm.*, 1903, *15*, 339-340 ; *Arq. Serv. Nac. Lepra* (Rio-J.), 1946, *4*, 3, 331. — (298) FILLIOZAT J. : La doctrine classique de la médecine indienne. - Paris, 1949. — (299) FIOL H., CALCAGNO O. : *Rev. Argentina Dermatosif.*, 1943, *27*, 426-428 ; *I.J.L.*, 1944, 135.

(300) FISCHL V. : Zum Chemotherapie der Tuberkulose und Lepra. - *Ztschr. f. Immun.*, 1935, *85*, 71 ; *I.J.L.*, 1936, 403. — (301) FLANDIN C., BARANGER P., RAGU J. : *C.R. Acad. Sci.*, 1936, *203*, 502-504 ; *I.J.L.*, 1937, 549 ; *B.S.P.*, 1937, 491. — (302) FLANDIN C., BASSET A. : *Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôpit.* Paris, nº 9-10-11, du 10 juin 1942, pp. 151-152 ; *B.I.P.*, 1943, 81. — (303) FLANDIN C., RAGU J. : *Bull. Acad. Méd.*, 1937, *117*, 337-343 ; *I.J.L.*, 1938, 263. — (304), (305) FLANDIN C., RAGU J., TURIAF J. (2 communications). - *I.J.L.*, 1938, *6*, 453. — (306) FLOCH H. : *Arq. Serv. Nac. Lepra* (Rio-J.), 1946, *4*, 3, 257-70. — (307) FLOCH H., LAJUDIE (P. DE) : *Arch. I. P.* Guyane, 1946,

n° 135 ; *I.J.L.*, 1949, 356. — (308) Flückiger F.A., Hanbury D. : Histoire des drogues d'origine végétale. - Tome I. Doin, Paris, 1878. — (309) Ford, Adams R. : *J.A.C.S.*, 1930, *52*, 1259.

(310) Foster G.E., Kendrick E.L., Walton E., Williams W.D. : *J. Pharm.* London, 1952, *4*, n° 10, 730-737. — (311) Fox G.H. : *Lepra*, 1902, *2*, 249-250 ; *Arq. Serv. Nac. Lepra* (Rio-J.), 1946, *4*, 3, 322. — (312) Francis : *J.P.C.*, 1914, *9* (7), 388-390. — (313) François M.Th. : Examen des graines de Gorli cultivées. *B.S.P.*, 1929, *36*, 339-342. — (314) François M.Th. : La situation actuelle de la production des huiles de Flacourtiacées en vue de leur utilisation dans la thérapeutique. - *B.S.P.*, 1935, *42*, 24-32. — (315) François M.Th. : Les savons dans la thérapeutique. - *Oléagineux*, 1953, *8*, 735-745. — (316) François M.Th. : Lèpre et thérapeutique antilépreuse en A.O.F. - *Médecine d'Afrique Noire*, Dakar, 15 oct. 1954, n° 12, pp. 1-5. — (317) François M.Th. : Rapport de mission en A.O.F. (28 mai - 4 juillet 1954). - *Méd. trop.*, 1955, *15*, 696-721. — (318) François M.Th., Pelt J. : Sur la préparation d'huiles de Flacourtiacées de faible acidité destinées à la thérapeutique. - *C.R. Acad. Sci.*, 1957, *245*, 103-105. — (319) Frazier : *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.*, 1931, *29*, 44.

(320) Frazier, Chen : Effect of I.V. injections of ethylesters of chaulmoogra oil on the pulmonary tissues of the rabbit. - *Lep.* Summary, 1930, *21*, 371. — (321) Gaffiero E., André Z. : *Rev. Méd. et Hyg. Trop.*, 1935, *27*, 276 ; *I.J.L.*, 1936, 539. — (322) Gaffiero G., André Z. : *Rev. Méd. et Hyg. Trop.*, 1937, *29*, 124-125. — (323) Gaffiero G., Valle J., André Z. : *Rev. Méd. et Hyg. Trop.*, 1935, *27*, 276-278 ; *I.J.L.*, 1936, 539. — (324) Gagnepain : Un arbre oléifère d'Indochine : l'huile de chaulmoogra et le faux chaulmoogra. - *Journ. de Botan.* Paris, 1908, *21*, n° 6, 137-144 — (325) Gal E.M. : Revue des problèmes biochimiques posés par la lèpre. - *Bull. Méd. Univ. de l'Aurore*, Shanghaï, 1943, n° 1, 1-14. — (326) Garzón R. : *I.J.L.*, 1948, *16*, 262. — (327) Garzón R. : *Mem. VI^e Cong. Intern. Lepr.* (Madrid), 1953, pp. 305-310. — (328) Gaté J., Rousset J. : *Journal de Médecine de Lyon*, 5 sept. 1949, p. 661. — (329) Gaté J. et Gaté J., Rousset J. (Chaulfone). - *Bull. Acad. Méd.*, 1952, *136*, 8-10 ; et : *Bull. Soc. Franç. Derm. et Syph.*, 1951, *58*, 191 ; et : *La Médecine libre*, 1952, *6*, 3-7 ; et : *Société Française Derm. et Syph. Marseille*, 1951, 1 vol. 470 pp., pp. 267-268.

(330) Gelarie, Greenbaum : *Amer. J. Pharm.*, 1926, 411. — (331) Genevray J. : *B.S.P.E.*, 1926, *19*, 441 ; *B.I.P.*, 1927, 218. — (332) Georgi, Buckley, Teik : Hydnocarpus oils in Malaya. - Department of Agriculture, S.S. and F.M.S. Scientific Series, Kuala Lumpur, 1932 (9). — (333) Georgi, Gunn, Lay, Teik : Oil from Hydnocarpus anthelmintica. - *Malayan Agr. Journ.*, 1929, *17*, n° 6, 171. — (334) Georgi, Gunn, Teik : Kepayang oils. - *Malayan Agr. Journal*, 1929, *17*, n° 11, 392. — (334 bis) Georgin (Pharmacien-Commandant) : Communication personnelle, 1959. — (335) Ghosh S. : *Indian J. med. Res.*, 1916, *4*, 69. — (336) Ghosh S. : *Indian J. med. Res.*, 1920, *8*, 211. — (337) Giboin L.M. : Epitomé de Botanique et de Matière Médicale de l'Inde. - *Thèse Doct. Etat Pharm.* Marseille, 1949. — (338) Gil-Quinza S., Ribosa-Arno P. : *Oléagineux*, 1956, *11*, 619-625 ; *Prod. pharm.*, 1957, 399. — (339) Gilg : Flacourtiaceae africanae. - *Botanik Jahrbücher*, Leipzig, 1908, *40*, 453-464.

(340) Giuliano, Leonardi : *Ricerca Sci.*, 1952, *22*, 1205-1209 ; *C.A.*, 1954, 9332 h. — (341) Gomes, Leitao, Wancolle : *Rev. Biol. Hyg.*, 1927, *1* (2), 39. — (342) Gomez E.N. : *Gac. Med. Caracas*, 1930, *37* (12), 179. — (343) Gonzalez, Gomez C, Pereira A. (Jr) : Contribucion al estudio de la « Caloncoba Mannii » de la Guinea Española. - *An. Jard. Bot. Madrid*, 1945, *6*, 110-122. — (344) Goris, Wallart : Graines et huiles de chaulmoogra. - *B.S.P.*, 1907, *14*, 203-216. — (345) Goulding E., Akers N.C. : *Proc. Chem. Soc. London*, 1913, *29*, 197. — (346) Gözsy B., Kató L. : Studies on the effects of phagocytic stimulation on microbial diseases. XI) Action of chaulmoogra derivatives on endothelial cells of skin vessels - *I.J.L.*, 1955, *23*, 406-417. — (347) De Graer R.R.P. : Le Matériel Colonial, Bruxelles, 1926, *27*, 219-257 ; *B.S.P.*, 1937, 144. — (348) Granville A., Perkins A., Cruz O. : A comparative analytical study of various oils in the chaulmoogra group. - *Philipp. J. Sci.*, 1923, *6*, 543. — (349) Greene : *Amer. J. Pharm.*, 1938, *11*, 492.

(350) GREER C.M., ADAMS R. : *J.A.C.S.*, 1930, *52*, 2540. — (351) GRESHOFF : Pharm. Weekbl., 1905. (Présence d'acide cyanhydrique dans les graines de Gynocardia). — (352) GUICHARD F. : *B.S.P.E.*, 1945, *38*, 9-12. — (353) GUILLERM J., BANOS A., LIEN N.V. : *Arch. Inst. Pasteur d'Indochine*, Saïgon, 1933, n° 18, 171-185. — (354) GUITIAN R., PALESTINO R. : *Ion*, 1955, *15*, n° 169, pp. 425-429, 436 ; *Oléagineux*, 1955, 788. — (355) GUPTA : *Lep. India*, 1934, *6* (3), 136. — (356) HALLER A. : *C.R. Acad. Sci.*, 1906, *143*, 657. — (357) HALLOPEAU : *Lepra*, 1902, *2*, 103 ; *Arq. Serv. Nac. Lepra* (Rio-J.), 1946, *4*, 3, 324. (357 bis) HANBURY D. : *Science papers*, 1876, 244. — (358) HANKS J.H. : *I.J.L.*, 1954, *22*, 162 ; *B.I.P.*, 1956, 2699. — (359) HANSEN G.A., LOOFT C. : *Bristol*, London, 1895, 111-112 ; *Arq. Serv. Nac. Lepra* (Rio-J.), 1946, *4*, 3, 321.

(360) HARPER Ph. : *J. of Trop. Med.*, 1923, *26*, n° 1, janvier ; *B.I.P.*, 1923, 527. — (361) HASHIMOTO T. : *J.A.C.S.*, 1925, *47*, 2325-2333 (correction : *J.A.C.S.*, 1927, *49*, 1119. — (362) HASSELTINE H.E. : *Publ. Hlth Rep.*, 1923, *38*, 1817 ; *Arq. Serv. Nac. Lepra* (Rio-J.), 1946, *4*, 3, 336. — (363) HASSELTINE H.E. : The treatment of leprosy with derivatives of chaulmoogra oil. - *Publ. Health Bull.*, 1924, *141*, 1-11. — (364) HASSELTINE H.E. : *Publ. Health Rep.*, 1938, *53*, 2025-2039 ; cité par JOHANSEN et ERICKSON : *I.J.L.*, 1949, 274. — (365) HAYASHI Y., TACHIKAWA N. : *Yokohama med. Bull.*, 1956, *7*, 74-79 ; *B.I.P.*, 1958, 1979 ; *T.D.B.*, 1957, 442 ; *I.J.L.*, 1958, 82. — (366) HECKEL E., SCHLAGDENHAUFFEN F. : *J.P.C.*, 1885 (5), 11, 359-366. — (367) HEDÉN : *Dermat. Ges. Stockholm*, 10 févr. 1926. — (368) HEINRICH S. : *Bull. Soc. Pharm. Nancy*, 1959, *41*, 5-9. — (369) HEISER V.G. : *U.S. Publ. Hlth Rep.*, 1913, *28*, 1855 ; *Arq. Serv. Nac. Lepra* (Rio-J.), 1946, *4*, 3, 333.

(370) HEISER V.G. : *Amer. J. Trop. Dis.*, 1914, *2*, 324 ; *Publ. Hlth Rep.*, 1914, *29*, 2763. — (371) HEISER V.G. : *Boletin Especial da Repart. Sanitaria Panamericana*, 1923, 22-25 ; *Arq. Serv. Nac. Lepra* (Rio-J.), 1946, *4*, 3, 336. — (372) HEMPEL G. : Uber die Wirkungsmechanismus des Chaulmoograöls. - *Z. Immunitäts*, 1949, *106*, 154-164 ; *C.A.*, 1950, 6522. — (372 bis) HENRY T.A. : *Biol. Abstr.*, 1927, *1*, 2/3, 294 (résumé). — (373) HERRERA-BATTEKE P.P. : *Philipp. J. Sci.*, 1927, *32*, 35. — (374) HERRERA-BATTEKE P.P., WEST A.P. : *Philipp. J. Sci.*, 1926, *31*, 161. — (375) HEYES T.D., ROBERTS J.C. : *J. chem. Soc.*, 1952, 4935-7 ; *C.A.*, 1954, 5865 e ; *J. Pharm. London*, 1953, 389. — (376) HIERS, ADAMS R. : *J.A.C.S.*, 1926, *48*, 1089, et *J.A.C.S.*, 1926, *48*, 2385. — (377) HINEGARDNER W.S. : *J.A.C.S.*, 1933, *55*, 2831. — (378) HINEGARDNER W.S., JOHNSON T.B. : *J.A.C.S.*, 1929, *51*, 1503. — (379) HINGSON A.R., JOHANSEN F.A., ERICKSON P.T. et coll. : Preliminary study of the hypospray for parenteral therapy in its relation to the management of leprosy. - *I.J.L.*, 1948, *16*, 173-178.

(380) HIRSCHBERG M. : Monatsch. f. Prakt. Derm., 1902, *35*, 432 ; *Arq. Serv. Nac. Lepra* (Rio-J.), 1946, *4*, 3, 322. — (381) HIRSCHSOHN E. : Beitrag zùr Prüfung des Oleum Gynocardiae. - *Pharm. Zentralh. Dresden*, 1903, *24*, 627-629. — (381 bis) HOFMANN : *Z. Angew. Chem.*, 1920, *33*, 276 ; cité par FOSTER, KENDRICK et coll. : cf. 310. — (382) HOLLMANN H.T., DEAN A.L. : *J. Cutaneous Dis.*, 1919, *37*, 367. — (383) HOLMES E.M. : Chaulmoogra seed. - *Pharm. J. London*, 1900, *64*, 522, et 1901, *66*, 596. — (384) HOPKINS R. : *Lepra*, 1905, *5*, 187-200 ; *Arq. Serv. Nac. Lepra* (Rio-J.), 1946, *4*, 3, 327. — (385) HOPKINS R. : *New-Orleans Med. and Surg. J.*, 1916, *69*, 223-232 ; *B.I.P.*, 1917, 156. — (386) HORTH P. : *Rev. Med. Cir. do Brazil*, 1921, *2*, 67. — (387) HUDELO, RICHON : *III^e Conf. Intern. Lèpr. Strasbourg*, 1923. Rapport pp. 343-346. — (388) HUTCHINSON J., DALZIEL J.M. : Flora of West Tropical Africa. - London, 1927. — (389) INEAC : Recherche sur les Flacourtiacées indigènes. - Rapport de l'Institut National d'Etudes Agronomiques du Congo Belge (cité par J. PELT : cf. 609).

(390) INSTITUT MARCHOUX (P. RIVOALEN) : Rapports semestriels I et II, 1939 (Bamako, Soudan Français) : Cultures des chaulmoogras, traitements. Propriétés irritantes. — (391) JACKSON : *Lep. Rev.*, 1932, *3* (2), 67 ; *I.J.L.*, 1933, 127. — (392) JARDIN Cl. : L'activité des chaulmoogriques dans la lèpre serait-elle due à une configuration spatiale particulière de leurs acides gras ? - *Méd. trop.*, 1953, *13*, 351-354. — (393) JARDIN Cl. : La fabrication des médicaments antilépreux à l'Institut Marchoux de Bamako. - *Bull. méd. de l'A.O.F.*, Dakar, 1953, *10*, 309-314. — (394) JARDIN Cl. : Note sur des essais de caoutchouc utilisé pour le bouchage des flacons de verre

contenant des liquides huileux destinés à l'injection parentérale. - Rapport imprimé à Marseille par *Médecine tropicale*, 1955. — (395) JAYAWEERA D.M.A. : *Trop. Agric.*, 1957, *113*, 55-85 ; *Oléagineux*, 1958, 304. — (396) JEANSELME E., SEE M. : Lèpre - in *La Pratique dermatologique*, de BESNIER, BROCQ et JACQUET, 1902, vol. 3, p. 1 ; *Arq. Serv. Nac. Lepra* (Rio-J.), 1946, *4*, 3, 324. — (397) JEANSON M. : *Bull. Soc. Nat. Acclimatation France*, 1938, n° 11-12, 425-437. — (398) JOHANSEN F.A. : *Publ. Hlth Rep.*, 1927, *42*, 3005. — (399) JOHANSEN F.A. : *Publ. Hlth Rep.*, 1927, *42*, 3005 ; *I.J.L.*, 1949. 274.

(400) JOLLY A., ADVIER M., LEFROU G., AUFFRET L. : *I.J.L.*, 1938, *16*, 454. — (401) JOUATTE D. : L'huile de Gorli. - *Thèse Doct. Pharm.* Paris, 1927. — (402) JOUIN J.P., BUU-HOI N.P. : *Ann. I. P.*, 1946, 580-606. — (403) JUMELLE *H.* : Les huiles végétales. - Baillère, Paris, 1921, pp. 269-275. — (404) JUMELLE R.L. : Les huiles de chaulmoogra. Leurs origines, leurs caractères et leur mode d'action. - *Thèse Doct. Méd.* Paris, 1926. — (405) KAMIKAWA Y. : *Lepro*, 1940, *11*, suppl. 47-54 ; *I.J.L.*, 1945 ,163. — (406) KARIYONE T., HASEGAWA : *J. Pharm. Soc. Japan*, 1934, *54*, 28. — (407) KARIYONE T., SUGAHARA R. : *J. Pharm. Soc. Japan*, 1939, *59*, 18 ; *B.S.C.F.*, 1941, 69. — (408) KATÓ L., GÖZSY B. : Studies on the effects of phagocytic stimulation on microbial disease. XII. Action of chaulmoogra oil on the reticulo-endothelial system. - *I.J.L.*, 1955, *23*, 413-417. — (409) KAUFMANN H.P., DESHPANDE M.M. : Uber den optisch aktiven Chaulmoogra-aldehyd. - *Arch. Pharm.*, 1958, *291*, 576-588.

(410) KAUFMANN H.P., DESHPANDE M.M. : Fette. Seifen, Anstrichmittel, 1958, *60*, 645-647. — (411) KAWAMURA M., UCHIDA M. : Chaulmoogra and other oils in rat leprosy. - 6e *Meet. Ann. Jap. Assoc. Lep.*, 1933 (Réf. : *I.J.L.*, 1936, 241). — (412) KEIL : *Arch. Schiffs-ù. Tropen. Hyg.*, 1935, *39*, 188 ; *I.J.L.*, 1937, 234. — (413) KEIMATSU : Les principes constituants de l'huile de Tai-Fu-Shi (Hydnocarpus). - *J.P.C.*, 1921, *23* (7), 56-57. — (414) KENNEDY : La culture de l'Hydnocarpus Wightiana en Nigéria. - *Kew Bull.*, 1936, 341. — (414 bis) KERHARO J., BOUQUET A. : Plantes médicinales et toxiques de la Côte-d'Ivoire - Haute-Volta. - Vigot, Paris, 1950. — (415) KERR : Krabao in Siam. - *Lep. Rev.*, 1931, janv., p. 11. — (416) KESKAR, BOKIL : *J. Univ. Bombay*, 1950, nov., pp. 19-22. — (417) KIMMIG J. : *Arch. Dermat. ù. Syphilis*, 1947, *186*, 156-172 ; *C.A.*, 1949, 3096 i. — (418) KOLMER I.A., DAVIS L.C., JAGER R. : *J. infect. Dis.*, 1921, *28*, 265. — (419) KOOLHAAS : Chaulmoogra oil from the seeds of Hydnocarpus heterophylla. - *Rec. Trav. Chim. Pays-Bas*, 1930, n° 49, 109-111.

(420) KOPP : *R.B.A.*, 1924, n° 33, 321-340. — (421) KOSTERMANS : Med. Maanblad (Djakarta), 1950, *3*, n° 8, 285-287. — (422) KOYANOGI : cité par GAL (cf. réf. n° 325). — (423) KRUITHOF J.T. : *Pharm. Wbl. Nederl.*, 1947, n° 82, 11, janv., pp. 2-8 ; *Prod. pharm.*, 1947, 260. — (424) KUDICKE : *Med. Welt.*, 1940, *14*, 30 ; *I.J.L.*, 1945, 173. — (425) KUHLMANN J.G. : Alcunas plantas brasileiras succedaneas da chaulmoogra. - *Medicamenta*, 1926, *5* (47), 16 ; *J. do Commercio* (Rio-J.), 1er mai 1926. — (426) KUHLMANN J.G. : Un succédané du chaulmoogra contre la lèpre. - *R.B.A.*, 1928, *8*, 863. — (427) KUHLMANN J.G. : *Mem. Inst. Osw. Cruz*, 1928, *21* (2), 389. — (428) KUHLMANN J.G. : *Novas* especies botanicas da Hylea Amazonica-e do Rio Doce-Espirito Santo-Carpotroche apterocarpa. - *Arq. Inst. Biol. Vegetal*, 1935, *2* (1), 87. — (429) KUHLMANN J.G. : Apreciações sistematicas sobre os frustos do genero *Carpotroche*. Flacourtiaceae - *An. 1ª Reun. S. A. Bot.*, 1938, *3*, 93.

(430) KUPFFER A. : *Lepra*, 1909, *8*, 144-151 ; *Arq. Serv. Nac. Lepra* (Rio-J.), 1946, *4*, 3, 330. — (431) KUSTER, WAGNER-JAUREGG Th. : *Biochem. Ztg.*, 1944, *317*, 256 ; *Farmaco*, 1952, 75. — (432) LABERNADIE V. : *B.S.P.E.*, 1927, *20*, 773-779. — (433) LABERNADIE V. : *B.S.P.E.*, 1929, *22*, 759-762. — (434) LABERNADIE V. : *Rev. Hyg. et Méd. Trop.*, 1933, p. 275. — (435) LABERNADIE V. : *Rev. Hyg. et Méd. Trop.*, 1933, 326. — (436) LABERNADIE V. : *Ann. Méd. et Pharm. colon.*, 1934, p. 328. — (437) LABERNADIE V. : *B.S.P.E.*, 1935, *28*, 97. — (438) LABERNADIE V., ANDRÉ Z. : Injections intraveineuses d'huile et éosinophilie. - *IVth Cong. Intern. Lepr.* (Le Caire), 1938. Mémoire non publié. — (439) LABERNADIE V., GUICHARD F. : Au sujet de la neutralisation des huiles d'Hydnocarpus en vue du traitement de la lèpre. - *Rev. Méd. française d'Extrême-Orient*, 1938, févr., pp. 120-122 ; *T.D.B.*, 1938, 890.

(440) LABERNADIE V., LAFFITTE N. : Traitement de la lèpre par l'huile d'Hydno-

carpus Wightiana BL. Note préliminaire. - *B.S.P.E.*, 1927, *20*, 710. — (441) Chambon (Laboratoires) : Evolution de la thérapeutique dans le traitement de la lèpre : Chaulfone, première combinaison chaulmoogra-sulfones. - Notice des lab. Chambon, 1, rue Danton, Paris (6e), 1953. — (442) Laffitte N. : cité par M. Jeanson (cf. réf.. n° 397). — (443) Lagrosa : *T.D.B.*, 1933, 557 (résumé). — (444) Lagrosa, Ignacio : *J. Phil. Is. Med. Ass.*, 1935, *15*, 220. — (445) Laignel, Lavastine : Histoire générale de la médecine, de la pharmacie et de l'art vétérinaire. - Albin Michel, Paris, 1936. — (446) Lalande J.E. : Communication personnelle, 1954. — (447) Lancepleine (Pharmacien-Commandant) : *Méd. trop.*, 1949, *9*, 502-518. — (448) Lara C.B. : *J. Phil. Is. Med. Ass.*, 1929, *9*, 336-343 ; *T.D.B.*, 1930, 334. — (449) Lara C.B. : *J. Phil. Is. Med. Ass.*, 1930, *10*, 469-480.

(450) Lara C.B. : *J. Phil. Is. Med. Ass.*, 1932, *12*, 537-558. — (451) Lara C.B. : *J. Phil. Is. Med. Ass.*, 1932, *12*, 476-485. — (452) Lara C.B. : *Month Bull. Bur. of Health Manila*, 1936, *16*, 39-47 ; *Arq. Serv. Nac. Lepra* (Rio-J.), 1946, *4*, 3, 338. — (453) Lara C.B., Lagrosa : *J. Phil. Is. Med. Ass.*, 1932, *12*, 599. — (454) Lara C.B., Nicolas C. : *J. Phil. Is. Med. Ass.*, 1929, *9*, 321-326. — (455) Lassman : *Ann. Soc. belge Méd. Trop.*, 1949, *29*, 23 ; *I.J.L.*, 1949, 499. — (456) Launoy L. : *Biologie médicale* (Specia, Paris), 1948, *37*, 161. — (457) Laviron P. : Le traitement de la lèpre par le Gorli. - *I.J.L.*, 1948, *16*, 272. — (458) Laviron P., Beytout D., Jardin Cl. : Traitement synergétique de la maladie de Hansen par de faibles doses de sulfone-mère, de thioacétazone et d'huile de chaulmoogra en injections hebdomadaires. Premiers résultats. - *Maroc méd.*, 1958, *37*, 668-670. — (458 bis) Laviron P., Lancepleine J. : « Traitement par le Gorli ». - Article inédit, in *Thèse* de Rakotoarivelo (cf. réf. n° 665), 1950. — (459) Laviron P., Lauret L. : Les injections intraveineuses d'huile de chaulmoogra dans le traitement de la lèpre. - *Rev. Col. Méd. Chir.*, 1950, *22*, 2-6.

(460) Laviron P., Lauret L. : Chaulmoogriques et sulfones dans la thérapeutique de la lèpre. - *B.S.P.E.*, 1950, *43*, 11-12. — (460 bis) Laviron P., Lauret L., Kerbastard P., Jardin Cl. : Traitement synergétique de la lèpre par des injections hebdomadaires de 600 mg de D.D.S. en milieu chaulmoogrique. - *B.S.P.E.*, 1957, *50*, 97-108. — (461) Lebœuf A. : *B.S.P.E.*, 1914, *7*, 535-548. — (462) Le Dantec A. : Recherches inédites sur l'huile de foie de morue et l'huile de chaulmoogra. - in « Précis de Pathologie Exotique », Doin, Paris, 1929, p. 729. — (463) Lee T'Ao : Chinese Medicine during the Ming Dynasty. - *Chinese medical J.*, 1958, *76*, 285-304. — (464) Lefevre R. : *Concours médical*, 1952, p. 2497. — (465) Leigheb V. : *Giorn. italiano Dermat. e Sifil.*, 1933, *74*, 114-121. — (466) Leloir H. : Traité pratique et théorique de la lèpre. Paris, 1886. — (467) Lemos : A chaulmoogra verdadeira e as falsas. - *Novoterapia*, 1939, 19 (105), 9. — (468) Le Querec M. : L'insaponifiable de l'huile de chaulmoogra. - *B.S.P.E.*, 1937, *30*, 889-891 ; *I.J.L.*, 1938, 460 et 591. — (469) Lesure A., Lavagne J. : Les médicaments injectables. - E. Le François, bd Saint-Germain, Paris, 1942, pp. 269-275.

(470) Levinson H., Ascher K.R. : *Riv. Parassitol.*, 1954, *15*, 111-119 ; *C.A.*, 1954, 13154 h. — (471) Lewin : Lehrbuch der Toxikologie, 1897. — (472) Liberalli : Historico das investigações sobre o oleo de sapucainha. - *Rev. Quim. Farm.*, 1935, *1* (6). — (473) Lie H.P. : *IIIe Conf. Intern. Lepr.* (Strasbourg), 1923 ; Rapport pp. 288-292. — (474) Lima A. : *Brasil-medico*, 1895, *9*, 25-28 ; *Arq. Serv. Nac. Lepra* (Rio-J.), 1946, *4*, 3, 322. — (475) Lindenberg A., Rangel Pestana B. : *Brasil-medico*, 1920, *34*, 603 ; *Arq. Serv. Nac. Lepra* (Rio-J.), 1946, *4*, 3, 348. — (476) Lippelt A. : *Ann. Paulista Med. Cir.*, 1940, *40*, 135 ; *I.J.L.*, 1945, 165. — (477) Lipsky S.R., Landowne R.A., Lovelock J.E. : *Analyt. Chemistry*, 1959, mai, pp. 852-856. — (478) Loiola Pereira (O. de) : *Antiseptic* (july), 1936 ; *I.J.L.*, 1938, 130. — (479) Lomholt S. : *Acta Derm. Venereol.*, 1936, *17*, 389-401 ; *I.J.L.*, 1937, 403.

(480) Lora, Tomayo : *An. Soc. española Fis. Quim.*, 1930, *28*, 177-179 ; *B.S.C.F.*, 1930, 1283. — (481) Lormand Ch. : *B.S.P.*, 1926, *33*, 389 et 470. — (482) Lowe J. : *Lep. India*, 1932, *4*, 188 ; *I.J.L.*, 1933, 387. — (483) Lowe J. : *Lep. India*, 1934, *6*, 79 ; *I.J.L.*, 1935, 244. — (484) Lowe J., De N.K. : *Lep. India*, 1937, *9*, 49, et *Lep. Rev.*, 1938, 32 ; *B.I.P.*, 1937, 1027 ; *I.J.L.*, 1938, 601. — (485) Lutz A. : *Monatsch. f. Prakt. Derm.*, 1887, *6*, 504-546 ; *Arq. Serv. Nac.*

Lepra (Rio-J.), 1946, *4*, 3, 322. — (486) Luzzati D. : *C.R. Acad. Sci.*, 1950, *221*, 368. — (487) Lyles Cummins : *British Med. J.*, 1933, 1, 48. — (488) Mac Coy G.W. : *Bol. U. Pan. Amer.*, 1921, 552. — (489) Mac Coy G.W. : *Publ. Hlth Rep. Washington*, 1942, *57*, 1727-1733.

(490) Mac Coy G.W., Hollmann H.T. : *Publ. Health Serv. Bull.*, 1916, *75*, 3. — (491) Mac Donald J.T. : *J.A.M.A.*, 1920, *75*, 1483, et *J.A.M.A.*, 1921, *76*, 1121. — (492) Mac Donald J.T., Dean A.L. : *U.S. Publ. Health Repts.*, 1920, 20 augm., 1959. — (493) Mac Donald J.T., Dean A.L. : *J.A.M.A.*, 1921, *76*, 1470-1474. — (493ᵉbis) Machado A. : *Brasil-medico*, 1926, *40*, 275. — (494) Machado A. : *Presse médicale*, 1927, nº 18, 286 ; *B.I.P.*, 1928, 143. — (495) Mac Leod J.M.H. : *Lep. Rev.*, 1934, *5*, 156 ; *Arq. Serv. Nac. Lepra* (Rio-J.), 1946, *4*, 3, 342. — (496) Manalang J. : *Month Bull. Bur. Health Manila*, 1937, *17*, 47-54 ; *I.J.L.*, 1938, 279 — et : *J. Phil. Is. med. Ass.*, 1938, *18*, 205-209 ; *I.J.L.*, 1940, 257. — (497) Manalang J. : *Month. Bull. Bur. Health Manila*, 1938, *18*, 451-460 ; *I.J.L.*, 1940, 257. — (498) Marcan A. : The oil of Hydnocarpus illicifollia. - *J. Soc. Chem. Ind.*, 1926, *45*, 305 T. — (499) Marchoux E. : *B.S.P.E.*, 1921, *14*, 520 ; *B.I.P.*, 1922, 252.

(500) Mariano J. : Preparaçao das substancias alergenicas de chaulmugra. - *Arq. mineiros Leprol.*, 1942, *2*, 5 — et : Alergeno chaulmugrico no uso diario da terapeutica da lepra. - *Arq. mineiros Leprol.*, 1944, *4*, 19 ; *I.J.L.*, 1948, 116. — (501) Markianos : *B.S.P.E.*, 1929, *22*, 17. — (502) Markianos J. : *Ann. Hellèn. Dermat. et Vénéréol.*, 1940, *2*, 1 ; *I.J.L.*, 1945, 164. — (503) Marquès A. : Culture des Hydnocarpées, en Hawaï, pour le traitement de la lèpre. - *L'Agronomie Coloniale*, 1923, nº 63, 33-36. — (504) Marras : *Off. Int. Hyg. Publ.*, 1930, *22*, 1388 ; *I.J.L.*, 1933, 254 (résumé). — (505) Martinez Moreno, Vasquez Roncero, Janer del Valle (Application des complexes cristallins de l'urée à la chimie des graisses : III) Fractionnement des acides gras sur colonne d'urée... IV) Séparation de mélanges divers... acides du groupe chaulmoogrique...). - *An. Real. Soc. Esp. Fis. y Quim.*, 1953, *49* (B), 539-546 et 639-644 ; *Bull. I.T.E.R.G.*, Paris, 1953, 516 et 566. — (506) Martins T. : L'action physiologique des éthers éthyliques des acides gras de l'huile de Carpotroche brasiliensis. - Soc. Brésil. Biolog., 10 nov. 1926 : *C.R. Soc. Biol.*, 1927, *96*, 474 ; *B.I.P.*, 1927, 767. — (507) Mascitelli-Coriandoli E. (Pouvoir bactériostatique du chaulmoograte d'éthyle d'extraction ou de synthèse sur les colonies de Myc. tuberculosis). - *Fitoterapia*, 1954, *25*, 463-464. — (508) Mascitelli-Coriandoli E. (Le chaulmoograte d'éthyle et la tuberculose.) - *France-Pharmacie*, 1954, nº 9, p. 442 (résumé). — (509) Mathivat R. : Le chaulmoogra du Cameroun. - *Thèse Doct. Pharm.* Paris, 1929.

(510) de Mello I.F. : *Med. Digest*, 1935, *3*, 160-162 — et : *IXᵉ Congr. Intern. Dermat.*, 1935, vol. 2, 4 pp. ; *I.J.L.*, 1938, 591. — (511) de Mello F. ; *I.J.L.*, 1948, *16*, 272. — (512) de Mello F., Loyolo Pereira O. : *B.S.P.E.*, 1935, *28*, 700-701. — (513) Menaut B. : *Bull. Soc. Méd. Chir. Indoch.*, 1930, *8*, 799-805 ; *T.D.B.*, 1931, 960. — (514) Mensier H. : Lexique des huiles végétales. - S.E.T.C.O., Paris, 1946. — (515) Mercado E., Heiser V.G. : *U.S. Publ. Health Repts.*, 1913, *28*, 1855. — (516) Michel R. : Traitement de la lèpre par l'association sulfone-chaulmoogra. - *Thèse Doct. Méd. Bordeaux*, 1949. (517) Minami K. : *J. Bact.*, 1957, *73*, nº 3 ; *J. pharm. Belg.*, 1957, 467. — (518) Mintzer : Ensayos de aclimatación de plantas produtoras del aceite de chaulmoogra en Salta. - Sexta reunion de la Soc. Argent. de Pat. regional del Norte, Salta, 1930. — (519) Miquel : cité par Tourtoulis-Bey (voir ce nom) ; *Arq. Serv. Nac. Lepra* (Rio-J.), 1946, *4*, 3, 327.

(520) Mislow K., Steinberg I.V. : The synthesis and stereochemistry of chaulmoogric acid. - *J.A.C.S.*, 1955, *77*, 3807-3810 ; *I.J.L.*, 1956, 105 ; *Oléagineux*, 1955, 713. — (521) Mitsuda K. : Efficacité de l'huile de chaulmoogra. - *IIIᵉ Conf. Intern. Lèpr.* (Strasbourg), 1923. Rapport pp. 263-271. — (522) Mitsuda K. : *Lep. Rev.*, 1935, *5*, 15 ; *Arq. Serv. Nac. Lepra* (Rio-J.), 1946, *4*, 3, 343. — (523) Miyagawa Y. : *Jap. J. Exp. Med.*, 1956, *26*, 149 ; *B.I.P.*, 1958, 1979. — (524) Miyasaki M., Yoshinaga Y. : *Lepro*, 1939, *10*, 70 (résumé) ; *Arq. Serv. Nac. Lepra* (Rio-J.), 1946, *4*, 3, 350. — (525) Mochtar A., Sardjito : *Geneesk. Tijdschr. Nederlandsch. Indië*. 1936, *76*, 973-983 ; *I.J.L.*, 1937, 119. — (526) Mochtar A., Soeparmo : *Med. Berichten*, 1937, *2*, 6-13. — (527) Moeller : Chaulmoogra seed. - *Pharm. J. London*, 1884,

15 (3), 321-322. — (528) MOISER B. : *I.J.L.*, 1934, *2*, 423-429. — (529) MOISER B. : *Lep. Rev.*, 1938, *9*, 19 ; *I.J.L.*, 1939, 300.

(530) MONTANES DEL OLMO J.M., VASQUEZ PERNAS R. : *Anales real. Soc. españ. fis. y quimic. Madrid*, 1954, 50 B, 579-582. — (531) MONTEL L.R. : *B.S.P.E.*, 1932, *25*, 404 ; *I.J.L.*, 1933, 510. — (532) MONTEL L.R., LE GAC P., MULET M. : *B.S.P.E.*, 1951, *44*, 173-174 ; *I.J.L.*, 1952, 160. — (533) MONTEL L.R., PHUNG L.V. : *B.S.P.E.*, 1936, *29*, 23-28 ; *Arq. Serv. Nac. Lepra* (Rio-J.), 1946, *4*, 3, 319. — (534) MOORE, TUTIN : Note on Gynocardiae and gynocardase. - *J. Chem. Soc. Transact. London*, 1910, *97* (1), 1285-1289. — (535) MORIYA : Ein Fall von Chaulmoograöl Vergiftung. - *Japanese J. Dermat. and Urol.*, 1940, *48* (2), 46. — (536) MOSS J. : The chemistry of chaulmoogra oil. - *Pharm. J. London*, 27 sept. 1879, 10. — (537) MOUAT F.J. (Du chaulmoogra, médicament indien, son emploi thérapeutique.) - *Indian Ann. of Med. Sci.*, 1854, *1*, 646 ; *Bull. gén. de Thérap.* Paris, 1854, *47*, 395-396. — (538) MOUAT F.J. (1854) : Notes on native remedies : n° 1. The chaulmoogra with introduction by J. WALKER TOMB. - *I.J.L.*, 1935, *3*, 219-222. — (539) DE MOURA COSTA H. : *Rev. bras. leprol.*, 1937, *5*, 67-86 ; *I.J.L.*, 1938, 275.

(540) MOUREU, CHOVIN, BRUNET : *B.S.C.F.*, 1948, 96-99. — (541) MUIR E. : *Indian Med. Gaz.*, 1919, *54*, 130 ; *Arq. Serv. Nac. Lepra* (Rio-J.), 1946, *4*. 334. — (542) MUIR E. : *Indian Med. Gaz.*, 1920, avril., p. 121 ; *B.I.P.*, 1920, 418. — (543) MUIR E. : *Indian Med. Gaz.*, 1920, avril, 139 ; *B.I.P.*, 1920, 418. — (544) MUIR E. : *Indian J. Med. Res.*, 1927, *15*, 501 ; *B.I.P.*, 1928, 709. — (545) MUIR E. : *Lep. India*, 1930, *2* (1) 9. — (546) MUIR E. : *Lep. India*, 1930, *2* (4), 126. — (547) MUIR E. : *Indian Med. Gaz.*, 1932, *67*, 121-124 ; *T.D.B.*, 1932, 548. — (548) MUIR E. : Treatment of leprosy. A review. - *I.J.L.*, 1933, *1*, 407-458. — (549) MUIR E. : *Lep. India*, 1933, *5*, 20 ; I.J.L., 1933, 388.

(550) MUIR E. : The main essentials of leprosy treatment. - *I.J.L.*, 1938, *6*, 457. — (551) MUIR E., DE N.K., LANDEMAN E., ROY T.N., SANTRA I. : The preparation of Hydnocarpus esters and their use in leprosy. - *Pharm. J. London*, 1925, *60* (4), 144 — et : *Indian J. Med. Res.*, 1924, *12*, 221-233 ; *T.D.B.*, 1925, 223. — (552) MÜLLER L. : Uber das Verhalten von Chaulmoograsaüre und weiteren, den Cyclopenten- oder Cyclopentan-Ring enthaltenden Saüren im Tierkörper. - Inaugural Dissertation, Doctorat en médecine de l'Université de Zürich, 1938. — (553) NAEGELI C., STEPANOVITSCH G. : *Helv. Chim. Acta*, 1928, 609-56 ; *C.A.*, 1929, *23*, p. 113. — (554) NAIK, SHAH, NARGUND : *J. Univ. of. Bombay*, 1950, nov., 54-9 ; *T.D.B.*, 1951, 566. — (555) NAIR N.D., VORNEE N. : *Indian Soap J.*, 1954, *19*, 225-227 ; *C.A.*, 1955, 6626 a ; *Oléagineux*, 1954, 674. — (556) NAITO K. : *Lepro*, 1937, *8*, 819-823 ; *I.J.L.*, 1939, 119. — (557) NAYLOR A.W., DE SOUZA A.R. : *Rev. bras. leprol.*, 1941, *9* (1), 67 ; *I.J.L.*, 1945, 184. — (557 bis) NEILL M.H., DEWAR M.M. : *U. S. Publ. Health Bull.*, 1927, *168*, 1 et 21. — (558) VON NEUMANN J. : *Ann. Dermat. and Syph.*, 1907, *8*, 142 ; *Arq. Serv. Nac. Lepra* (Rio-J.), 1946, *4*, 3. 330. — (559) NEVE E. : *Indian Med. Gaz.*, 1920, avril., p. 128 ; *B.I.P.*, 1920, 418.

(560) NICOLAU S.G., VULCAN P. : *VIIth Cong. Intern. Lepr.* (Tokyo), 1958. Abstracts, p. 180. — (561) NIEDERL J., WHITMANN B. : *J.A.C.S.*, 1934, *56*, 1966 ; *J.P.C.*, 1936. 521. — (562) NISHIHARA T. : Local injection, Culion chaulmoogra preparations. - *6e Meet. Ann. Jap. Ass. Lep.*, 1933. — (563) NISHIMURA S., MASUDA T. : *Lepro.*, 1957, *26*, 277-280 ; *I.J.L.*, 1958, 189. — (564) NITTO S. : *Lepro*, 1937, *8*, 633-639 ; *I.J.L.*, 1938. 591. — (565) NOC, JAVELLY : *IIIe Conf. Intern. Lèpre* (Strasbourg), 1923. Rapport pp. 314-331. — (566) NOEL L.A. : *Lepra*, 1904, *4*, 217 ; *Arq. Serv. Nac. Lepra* (Rio-J.), 1946, *4*, 3, 329. — (567) NOLASCO J.O. : *J. Phil. Is. Med. Ass.*, 1930, *10*, 277. — (568) NOLASCO J.O. : *J. Phil.. Is, Med. Ass.*, 1931, *11*, 219. — (569) NOLASCO J.O. : *J. Phil. Is. Med. Ass.*, 1932, *12*, 147-159 ; *B.I.P.*, 1933, 836 ; *T.D.B.*, 1932, 849.

(570) NOLASCO J.O. : *J. Phil. Is. Med .Ass.*, 1933, *13*, 552-557 ; *T.D.B.*, 1934, 547. — (571) NOLASCO J.O. : *J. Phil. Is. Med. Ass.*, 1934, *14*, 421 ; *T.D.B.*, 1935, 344 ; *I.J.L.*, 1935, 514. — (572) NOLASCO J.O. : *I.J.L.*, 1934, *2*, 159-175 ; *B.I.P.*, 1935, 708. — (573) NOLLER C.R., ADAMS R. : *J.A.C.S.*, 1926, *48*, 1080. (574) NOLLER C.R., ADAMS R. : *J.A.C.S.*, 1926, *48*, 2444-2445. — (575) NORD F., SCHWEITZER G.G. : *Bioch. Zeits.*, 1925, *156*, 269. — (576) NOSTI J. : *Public. Minist. Agric. Madrid*, 1944 ; cité par GOMEZ et PEREIRA (cf. réf. n° 343). —

(577) OLDRIEVE : Growing Hydnocarpus tree. - *Lep. Notes*, 1929, *4*, 14. — (578) ONISHI F. : Local injection of chaulmoogra oil and ethyl esters. - *7e Ann. Meet. Jap. Ass. Lep.*, Okayama, 1934. — (579) ORLANDO A.J. : Composé chaulmoogrique thérapeutique. - *U. S. P.*, n° 2.230.576, 8-8-39, 4-2-41 ; *Prod. pharm.*, 1943, 43 D.

(580) OTA M., SATO S. : Treatment, intraveinous, chaulmoogra preparation. - *6e Meet. Ann. Jap. Ass. Lep.*, 1933. — (581) OTA M., SATO S., MASUSAWA T. : *Kwansaï-iji*, 1933, n° 147, et *I.J.L.*, 1935, *3*, 153-164. — (582) PABISCH : Echte und falsche Chaulmoogra-Samen. - *Pharm. P. Wien*, 1913, *46*, 889-890. — (583) PAGET H. : The liquid acids of sapucainha oil. - *J. Chem. Soc. London*, 1937, 955-960 ; *I.J.L.*, 1938, 284. — (584) PAGET H., TREVAN J.W., ATWOOD A.M.P. : *I.J.L.*, 1934, *2*, 149. — (585) PAGET H., TREVAN J.W., ATWOOD A.M.P. : *I.J.L.*, 1939, *7*, 167-173 ; *B.I.P.*, 1935, 707. — (586) PALDROCK A. : *I.J.L.*, 1938, *6*, 457. — (587) PANDYA, NARGUND K.S. : *J. Univ. Bombay*, 1942, mars, 114 ; *T.D.B.*, 1942, 698. — (588) PANJA G. : *Indian J. Dermat.*, 1958, *3*, 150-151 ; *I.J.L.*, 1959. 288. — (589) PARAS E. : *J. Phil. Is. Med. Ass.*, 1931, *11*, 1.

(590) PARRA R.F., SANTOS J.E. : *IIIe Conf. Intern. Lepr.* (Strasbourg), 1923. Rapport, pp. 293-304. — (591) DE PARREIRAS HORTA : *Rev. Med. Cir. do Brasil*, 1921, n° 2, 67 ; *B.I.P.*, 1922, 251. — (592) DE PARREIRAS HORTA : *Bull. Soc. française Dermatol. Syphilig.*, 1926, avril, n° 4, 365-367 ; *T.D.B.*, 1926, 845. — (593) PASCALET R. : Le Caloncoba glauca. - *Togo-Cameroun Magazine*, Paris, 1929, févr., 65. — (594) PAULA : Contribuição ao estudo da sapucainha « Carpotroche basiliensis » ENDL. - Flacourtiaceae. - *Rev. Flora Med.*, 1936, *3* (2) 125. — (595) PAYNE, WRENSHALL, VAN DUKER : *J.A.C.S.*, 1934, *56*, 2126-2128 ; *B.S.C.F.*, 1935, Anal. 32. — (596) PEACOCK D.H., AIYAR : *Burma Forest Bull.*, 1930, 21 ; *C.A.*, 1932, *26*, 252. — (597) PEACOCK D.H., THOUNG C. : *J. Soc. Chem. Ind.*, 1931, *50*, 7 T et 8 T. — (598) PECKOLT Th. : Carpotroche brasiliens ENDL. - *Zeitschr. des osterr. Apoth.* - Vereines Wien, 1866, *4*, 100-107 et 141-144. — (599) PECKOLT Th. : Heil- und Nutzpflanzen Braziliens. - *Ber. Pharm. Ges. Berlin*, 1899, *9*, 162-166.

(600) PEIRIER J.C. : Huile de Caloncoba glauca. - *Bull. Agence Economique du Cameroun*, Paris, 1927, n° 14 (nouv. série), 465-466 — et : *Togo-Cameroun* (magazine mensuel), Paris, 1927, p. 404. — (601) PEIRIER J.C. : *C.R. Acad. Sci.*, 1929, *189*, 471 ; *J.P.C.*, 1929, *10*, 124. — (602) PEIRIER J.C. : Contribution à l'étude des plantes oléagineuses du Cameroun. - *Thèse Doct. Sci.* Marseille, 1930. — (603) PEIRIER J.C. : Les chaulmoogras du Petit-Lac. - *Bull. Soc. Méd. Chir. Indoch.*, 1931, 606. — (604) PEIRIER J.C. : Le principe actif des huiles de chaulmoogra. - *Bull. Soc. Méd. Chir. Indoch.*, 1931, 602. — (605) PEIRIER J.C. : *Ann. Hyg. et Méd. Col.*, 1931, *29*, 852 ; *J.P.C.*, 1931, *14*, 426. — (606) PEIRIER J.C. : *Bull. Soc. Méd. Chir. Indoch.*, 1931, 595. — (607) PEIRIER J.C. : *Ann. Hyg. et Méd. Col.*, 1937, 1357. — (608) PELT J.M. : Dissolution fractionnée par l'éthanol bouillant des lipides des graines de Caloncoba Welwitschii d'Afrique tropicale. - *Soc. Pharm. Nancy*, Séance du 13 févr. 1958 ; *Semaine des Hôpitaux* (Thérap.), 1958, TH. 463. — (609) PELT J.M. : Contribution à l'étude des huiles de chaulmoogra africaines. - *Thèse Doct. Etat Pharm.* Nancy, 1959.

(610) PERKINS G.A. : *J. Phil. Is. Med. Ass.*, 1921, *1*, 62. — (611) PERKINS G.A. : *Philipp. J. Sci.*, 1922, *21*, 1. — (612) PERKINS G.A. : *Philipp. J. Sci.*, 1924. *24*, 621. — (613) PERKINS G.A. : Summary of recent development in the chemistry of leprosy therapy. - *J. Phil. Is. Med. Ass.*, 1925, *5*, 369 ; *B.I.P.*, 1926, 852. — (614) PERKINS G.A. : *J.A.C.S.*, 1926, *48*, 1714. — (615) PERKINS G.A., CRUZ A.O. : *Philipp. J. Sci.*, 1923, *23*, 543 (identique à réf. n° 348). — (616) PERKINS G.A., CRUZ A.O. : *J. Ind. Engin. Chem.*, 1927, *19*, 941. — (617) PERKINS G.A., CRUZ A.O. : *J.A.C.S.*, 1927, *49*, 517. — (618) PERKINS G.A., CRUZ A.O. : *J.A.C.S.*, 1927, *49*, 1070. — (619) PERKINS G.A., CRUZ A.O., REYES M.O. : *Ind. Eng. Chem.*, 1927, *19*, 939.

(620) PERNET G. : *Lepra*, 1910, *11*, 239-240 ; *Arq. Serv. Nac. Lepra* (Rio-J.), 1946, *4*, 3, 323. — (621) PERROT E. : Chaulmoogra et autres graines utilisables contre la lèpre. - Office National des Matières Premières Végétales, Paris, 1926. — (622) PERROT E. : *Bull. Acad. Méd.*, 1926, *95* (23), 558. — (623) PERROT E. : *B.S.P.*, 1928, *35*, 260. — (624) PERROT E. : *Bull. Acad. Méd.*, 1934, 37, 112 ; *B.S.P.*, 1934, *41*, 641-644 ; *I.J.L.*, 1935, 250. — (625) PERROT E. :

Matières premières usuelles du Règne Végétal. - Masson, Paris, 1943-1944 (p. 936). — (626) PERROT E. : Où en est l'Afrique Occidentale Française ? - Larose, Paris, 1939. — (627) PERROT E., FRANÇOIS M.Th. : Les espèces chaulmoogriques africaines. - *B.S.P.*, 1929, *36*. 551-554. — (628) PERROT E., FRANÇOIS M.Th. : Vœu concernant les caractères à exiger des huiles dites de chaulmoogra pour une entente internationale. - *XII^e Congrès Intern. Pharm. Bruxelles*, 1935. — (629) PESCE H., NORIEGA T. : Chaulmoogra : sinopsis actual. - *V^e Congr. Intern. Lepr.* (La Havane), 1948 ; *I.J.L.*, 1948, *16*, 271 (résumé).

(630) PESTONJEE R., NICHOLLS L., FELIX J.E. : *Ceylon J. of Sci.*, section D. med. sci., 1924, *51*, 41 ; *B.I.P.*, 1924, 955. — (631) PETARD (Pharmacien-Commandant) : Plantes antilépreuses. - Communication personnelle, 1951. — (632) PETIT A. : *J.P.C.*, 1892, *26*, 446. — (633) « The Pharmacopoeia of the U.S. of America », XII^e éd. Mack Printing C^o, Easton, P.A., 1942. — (634) PHEDRAN-FLETCHER : *Canad. J. Med. Sci.*, 1881. — (635) PICCARDI : *Lepra*, 1912, *12*, 210. — (636) PITTIER : Acerca del origen y de las propriedades quimicas del aceite de chaulmoogra. - *Arq. Lepra*, 1929, *1*, (1^a serie - 10), 305. — (637) PLANCHON L., BRETIN Ph., MANCEAU P. : Précis de Matière Médicale. - Maloine, Paris, 1946 (pp. 795-808). — (638) PLUCHON J.P. : *Ann. Méd. et Pharm. Colon.*, 1939, *37*, 220. — (639) POCHARD (Pharmacien-Colonel) : Communication personnelle, 1958.

(640) POLONOVSKI M., ROBERT L. : *B.S.C.B.*, 1951, *33*, 1174-1198 et 1199-1208. — (641) POMARET : *La vie médicale*, Paris, 30 oct. 1925. — (642) POOMAN : *Arch. f. Schiffs- u. Trop. Hyg.*, 1935, *39*, 70-74. — (643) POSSOLO H. : *Rev. bras. leprol.*, 1938, *6*, 471 ; *I.J.L.*, 1940, 253. — (644) POSSOLO H. : A quimica do oleo de chaulmoogra. - *Rev. bras. leprol.*, 1939, *7*, 171-185. — (645) POSSOLO H. (Les Flacourtiacées antilépreuses). - 1 vol. Sâo-Paulo, 1945 ; *T.D.B.*, 1946, 266-7 (résumé). — (646) POTTIER R. : *Ann. Soc. belge Méd. Trop.*, 1932, *12*, 143-145 ; *I.J.L.*, 1933, 300. — (647) POWER F.B. : The chaulmoogra tree and some related species. Chemistry of chaulmoogra, Hydnocarpus and Gynocardia Oils. - *U.S. Dept. Agricultura Bull.*, 1922 (1057), 7. — (648) POWER F.B., BARROWCLIFF M. : *J. Chem. Soc. London*, 1905, *87*, 884-896. — (649) POWER F.B., BARROWCLIFF M. : *J. Chem. Soc. London*, 1905, *87*, 896-900.

(650) POWER F.B., GORNALL F.H. : *J. Chem. Soc. London*, 1904, *85/86*, 838-851 et 851-861. — (651) POWER F.B., LEES F.H. : *J. Chem. Soc. London*, 1905, *87*, 349-357. — (652) PRAIN D. : Lettre personnelle au D^r Desprez. - in *Thèse* DESPREZ (cf. réf. n° 250). — (653) PRAIN D. : *Pharm. J.*, 1901, *66*, 596. — (654) PRESTES L., MADEIRA A. : *Ann. Paulista Med. Cir.*, 1936, *32*, 177 ; *I.J.L.*, 1937, 549. — (655) PRIGGE R. : Naturwissenschaften, 1944, *32*, 83 ; *B.S.C.F.*, 1947, 152 D. — (656) PRO PHARMACOPOEA : *A.P.F.*, 1958, *16*, 374-376. — (657) PUPO D.A. : *Ann. Paulista Med. Cir.*, 1925, *16*, n° 1, p. 6. — (658) PUPO D.A. : O oleo de chaulmoogra e as Flacourtiaceas do Brasil. - *Bol. Soc. Med. Cir. Sâo-Paulo*, 1926, *9* (2), 263. — (659) PUPO D.A. : *Brasil-medico*, 1926, août, 69-90.

(660) RABELLO Ed., VERNET I. : Note sur le traitement de la lèpre. - *III^e Conf. Intern. Lepr.* (Strasbourg), 1923. Rapport, pp. 305-314. — (661) RADNA R. : *Ann. Soc. belge Méd. Trop.*, 1938, pp. 225-232. — (662) RADNA R., LIMBOS P. : Contribution à la question du traitement de la lèpre. L'huile de Caloncoba Welwitschii - *Ann. Soc. belge Méd. Trop.*, 1940, sept., 335 ; *T.D.B.*, 1943, 316. — (663) RAGEAU J. : Plantes médicinales de la Nouvelle-Calédonie. - *O.R.S.T.O.M.*, Nouméa, 1957. — (664) RAJAH Z.J., PAUL RAJ, COCHRANE R.G. : *Lep. India*, 1948, *20*, 146-148 ; *I.J.L.*, 1950, 120. — (665) RAKOTOARIVELO G. : Contribution à l'étude des récents traitements de la lèpre. - *Thèse Doct. Méd.* Montpellier, 1950. — (666) RANGEL M. : *Rev. Med. Cir. do Brasil*, 1926, *34*, 295 ; *B.I.P.*, 1928, 143. — (667) RANGEL M. : *Rev. Med. Cir. do Brasil*, 1926, *34*, 383 ; *B.I.P.*, 1927, 219. — (668) RAO G. : *Indian J. Med. Res.*, 1932, *19*, 993-1011 ; *T.D.B.*, 1932, 849. — (669) RATSIMAMANGA A.R., BUU-HOI N.-P. : De l'influence de la non-saturation sur la toxicité des dérivés chaulmoogriques. - *C.R. Soc. Biol.*, 1941, *135*, 1074-1076 ; *B.I.P.*, 1943, 80 (voir aussi : *B.S.C.B.*, 1941, 459-464.)

(670) RATSIMAMANGA A.R., BUU-HOI N.P. : *B.S.C.B.*, 1947, *29*, 325 (voir aussi : *B.S.C.B.*, 1942, 233 et 291). — (671) RATSIMAMANGA A.R., JANICAUD J. : *Bull.*

Acad. Méd., 1941, *124*, 668. — (672) DE RAYMOND A. : *B.S.P.E.*, 1931, *24*, 770 et 780 ; *I.J.L.*, 1935, 249. — (673) READ B.E. : *Pharm. J.*, 1923, *57*, 412-414. — (674) READ B.E. : *J. Biol. Chem. Baltimore*, 1924, *64*, n° 2, 515 ; *B.S.P.*, 1925, 372. — (675) READ B.E. : Toxicity of oleum Hydnocarpi. - *J. Pharm. and Exp. Ther.*, 1924, *3*, 221-258 ; *B.S.P.*, 1925, 437. — (676) READ B.E. : *China Med. J.*, 1924, *38*, 25-34 ; *T.D.B.*, 1924, 517. — (677) READ B.E. : Bibliography of chaulmoogra oil. - *China Med. J.*, 1925, *39*, 623-631 ; *T.D.B.*, 1925, *22*, 855. — (678) READ B.E. : *T.D.B.*, 1925, *22*, 851 (résumé). — (679) READ B.E. : Is it possible to develop a tolerance chaulmoogra oil ? Metabolism studies with rabbits and dogs. - *Trans. 6th. Congress, Far East, Ass. Trop. Med. Tokyo*, 1925, *1*, 1015-1022.

(680) READ B.E. : The relative toxicity of the halogen compounds of chaulmoogra. - *Chin. J. Physiol.*, 1927, *1*, 345. — (681) READ B.E. : Chemistry's contribution to the advances of leprosy treatment. - *Lep. Quart.*, 1929, *3* (1), 6. — (682) READ B.E. : The toxicity of sodium hydnocarpate. - *I.J.L.*, 1933, *1*, 293-307 ; *T.D B.*, 1934, 548. — (683) READ B.E., FENG C.T. : *China Med. J.*, 1925, *39*, 612-618. — (684) RIVALS P., MARGAILLAN L. : Matières grasses et industries dérivées. - Baillère, Paris, 1934 (pp. 349-350, 366). — (685) RIVOALEN P. : Isolement de l'acide hydnocarpique. Note de laboratoire, Institut Marchoux, Bamako, 1937. — (686) RIVOALEN P. : Essai de séparation des acides gras par chromatographie. - Rapport dactylographié. Institut Pasteur, Paris. lab. de Chimie Thérapeutique (1937-1938 ?) ; concerne en particulier l'acide hydnocarpique (Bibliothèque Institut Marchoux, Bamako). — (687) RIVOALEN P. : La neutralisation des huiles de chaulmoogra. - *Ann. Méd. et Pharm. Colon.*, 1939, n° 37, 750. — (688) ROCA J. : *Arq. Serv. Nac. Lepra* (Rio-J.), 1946, *4*, 3, 323 (résumé). — (689) ROCK F. : Hunting the chaulmoogra tree. - *Nat. Geogr. Magazine*, 1922, *41* (3), 242.

(690) ROCK F. : The chaulmoogra tree and related species. - *Bull. U.S. Dept. Agr.*, 1922, *18*, 1057. — (691) RODRIGUEZ J. : *Lep. Rev.*, 1934, *5*, 102-107 ; *Arq. Serv. Nac. Lepra* (Rio-J.), 1946, *4*, 3, 340. — (692) RODRIGUEZ J.N. : Relapses following D.D.S. treatment. - *VIIth Cong. Intern. Lepr.* (Tokyo), 1958 ; Abstracts, p. 186. — (693) ROGERS L. : *Lancet*, 5 février 1916. — (694) ROGERS L. : *British Med. J.*, 1916, pp. 550-552 et 559 ; *B.I.P.*, 1917, 157, — et : *Indian Med. Gaz*, 1916, *51*, 195 et 437. — (695) ROGERS L. : *Indian J. Med. Res.*, 1917, *5*, 277. — (696) ROGERS L. : The treatment of leprosy. - *Indian Med. Gaz.*, 1920, *55*, 125 ; *B.I.P.*, 1920, 418. — (697) ROGERS L. : *Practitioner*, 1921, *107*, 77. — (698) ROGERS L. : *Lancet*, 1921, *200*, 1178. — (699) ROGERS L. : Note on « defatting » of the acid-fast bacilli of leprosy and tubercle by injections of chaulmoogrates and morrhuates. - *British Med. J.*, 1923, 7, juillet, p. 11.

(700) ROGERS L. (Sir) : Traitement de la lèpre par injections de préparations solubles d'huile de chaulmoogra, d'huile de foie de morue et de différentes huiles : leur mode d'action. - *III*e *Conf. Intern. Lepr.* (Strasbourg), 1923. Rapport, pp. 281-288. — (701) ROGERS L. (Sir) : *Lancet*, 1924, *206*, 1297-1302. — (702) ROGERS L. (Sir) : Combined chaulmoogra and sulfone treatment of leprosy and tuberculosis. - *Lancet*, 1948, *254*, 515-517. — (703) ROGERS L. (Sir), CUMMINS L., WEATHERALL : *British Med. J.*, 1933, 3758, 47. — (704) ROI J. : Traité des Plantes Médicinales Chinoises (T. 47 de l'Encyclopédie Biologique). - Le Chevalier, éd., Paris, 1955. — (705) ROIG J.T., ACUNA J., RODRIGUEZ DE LA CRUZ J.M. : Las Flacurciaceas Cubanas. Investigaciones acerca de la posibilitad de utilizar los aceites extraidos de las especies cubanas en el tratamiento de la lepra. - *Rev. Leprol. Dermatol. y Sifilog.*, Marianao, Cuba, 1944, *1*, 3, 137-142. — (706) ROIG J.T., RODRIGUEZ DE LA CRUZ J.M. : Los aceites de las Flacurciaceas : sus propriedadès. Aceites de las Flacurciaceas Cubanas. - *Rev. Leprol., Dermatol. y Sifilog.*, Marianao, Cuba, 1944, *1*, 256-266 ; *I.J.L.*, 1946, 164 ; *T.D.B.*, 1945, 214. — (707) ROLFS P.H. : *I.J.L.*, 1938, *6*, 459. — (708) ROLFS P.H., ROLFS : A cultura da sapucainha « Carpotroche ». Folheto da Secretaria da Agricultura. Serviço de publicidade da Diretoria de Estatistica do Estado de Minas Gerais-B. Horizonte, 1931 (serie agricola, n° 6). — (709) ROLFS P.H., ROLFS : Domesticating antilepric species in Brasil. - *Lep. Rev.*, 1938, *9*, 95-105 et 162-169.

(710) Romero-Romero J.M. : Les esters d'acides gras de l'huile d'Oncoba echinata employés dans le traitement de la lèpre par le chaulmoogra. - *Oléagineux*, Paris, 1954, *9*, 173-175. — (711) Rose F.D. : *Festschr. Bernhard Nocht.* Hambourg, J. Augustin, 1937, pp. 528-530 ; *I.J.L.*, 1939, 300. — (712) Rose F.G. : *I.J.L.*, 1937, *5*, 179-180. — (713) Rose : Réf. inconnue ; cité par Bechelli et Rotberg : *Arq. Serv. Nac. Lepra* (Rio-J.), 1946, *4*, 3, 342. — (714) Sr Ross H. : The blood in leprosy ; morphology, chemistry, immunology. A Review. - *Lep. Briefs, Carville*, 1955, *6*, 21-23 et 26-27. — (715) Rotberg A., Bechelli L.M. : Terapeutica chaulmoogricà da lepra (1re, 2e, 3e, 4e, 5e parties). - *Arq. Serv. Nac. Lepra* (Rio-J.), 1946, *4*, 3, 291-379. — (716) Rothe, Surerus : Reconhecimento do acido chaulmugrico no cleo de « Carpotroche brasiliensis ». - *Rev. Soc. Brasil. Chim.*, 1931, *2*, 358. — (717) Rouillard J. : *Presse médicale*, Paris, 22 nov. 1924, *94*, 929-931. — (718) Rousset J. : L'huile de chaulmoogra hydrogénée dans la lèpre. - *Ann. Dermat. Syph.*, Paris, 1947, *54*, 135 ; *I.J.L.*, 1949, 357. — (719) Rousset J., Sœur Marie-Suzanne : Action sur les lépromes des injections sous-jacentes d'huile de chaulmoogra hydrogénée. - *Bull. Soc. française Derm. et Syph.*, 1949, *56*, 306 ; *I.J.L.*, 1951, 507.

(720) Roux L. : Huile de chaulmoogra et acide gynocardique. - *Thèse Doct. Méd.*, Paris, 1891. — (721) Roxburgh W. : Hortus bengalensis. - 1814, p. 105. — (722) Roxburgh W. : Plants of the Coast of Coromandel. - London, 1819, t. III, p. 95. — (723) Roy A.T. ; *Lep. India*, 1935, 7 (3), 124. — (724) Roy A.T. : *Indian Med. Gaz.*, 1937, *72*, 544-545 ; *I.J.L.*, 1939, 120. — (725) Roy A.T. : Triumph of Hydnocarpus oil ; a study. - *Lep. India*, 1949, *21*, 55 (résumé) ; *I.J.L.*, 1949, 358. — (726) Ryrie G.A. : *Lep. Rev.*, 1938, *9*, 51-55 ; *I.J.L.*, 1939, 299. — (727) Ryrie G.A. : Treatment of leprosy. - *J. Malaya Branch, British Med. Assoc.*, 1938, *1*, 305-315 ; *I.J.L.*, 1939, 299. — (728) Ryrie G.A. : *Lep. Rev.*, 1939, *10*, 120. — (729) Sacks J., Adams R. : *J.A.C.S.*, 1926, *48*, 2395.

(730) Sakakibara I. : Effective components of chaulmoogra oil. - *6e Meet. Ann. Jap. Assoc. for Lep.*, Tokyo, 1933 — et : *7e Meet. Ann. Jap. Ass. for Lep.*, Okayama, 1934, 350 pages (extraits européens), Japon. — (731) Sakurai K. : New preparation effects. - *6e Meet. Ann. Jap. Assoc. for Lepr.*, Tokyo, 1933. — (732) Sakurane : *Lepra*, 1905, *5*, 134 ; *Arq. Serv. Nac. Lepra* (Rio-J.), 1946, *4*, 3, 331. — (733) Salamao A., Coelho J.T. : *I.J.L.*, 1938, *6*, 455. — (734) Samson J.G., Limkako G. : *Philipp. J. Sci.*, 1923, *23*, 515 ; *B.I.P.*, 1924, 168. — (735) Sanders T.L. : *Lepra*, 1912, *12*, 246-254 ; *Arq. Serv. Nac. Lepra* (Rio-J.), 1946, *4*, 3, 332. — (736) Santiago S., West A.P. : *Philipp. J. Sci.*, 1927, *33*, 265. — (737) Santiago S., West A.P. : *Philipp. J. Sci.*, 1928, *35*, 405. — (738) Santillan, West A.P. : *Philipp. J. Sci.*, 1929, *40*, 493. — (739) Santos : Carpotroche brasiliensis. - *Tese*, B. Horizonte, 1939.

(740) Santos I. (de) : *Philipp. J. Sci.*, 1929, *40*, 485-489. — (741) Santos I. (de) : *Philipp. J. Sci.*, 1929, *38*, 293. — (742) Santos I. (de), West A.P. : *Philipp. J. Sci.*, 1929, *38*, 445. — (743) Santos I. (de), West A.P. : *Philipp. J. Sci.*, 1930, *41*, 373. — (744) Santos I. (de), West A.P. : *Philipp. J. Sci.*, 1930, *43*, 409. — (745) Santos Merino A. : *These Doct. Farm.* Madrid, 1945. — (746) Santos Ruiz A., Santos Merino A. (Chemical composition of the seeds of « Caloncoba Welwitschii »). - *Anales fis. y quim.*, 1944, *40*, 951-974 ; *C.A.*, 1948, *42*, no 17 ; *Oléagineux*, 1949, M. 138. — (747) Sartory A., Meyer J., Cagniant P. : *Ann. I.P.* 1950, *78*, 93-96. — (748) Satani Y., Tanimura C., Minami H. : *Japanese J. Dermat. et Urol.*, 1934, *36*, 85 ; *I.J.L.*, 1936, 406. — (749) Sato Y. : *Japanese J. Dermat. et Urol.*, 1938, *43*, 71-72 ; *I.J.L.*, 1940, 554.

(750) Savill T.D. : *Lepra*, 1902, *2*, 249 ; *Arq. Serv. Nac. Lepra* (Rio-J.), 1946, *4*, 3, 330. — (751) Schindelmeiser M. : Das Gynocardiaöl. - *Ber. Pharm. Ges.*, 1904, *14*, 164 ; *J.P.C.*, 1904, 110. — (752) Schlossberger H. : Chaulmoograöl und verwandtes. - Handbuch der Exp. Pharmakol. Ergänzungwerk, Berlin, 1937. — (753) Schlossberger H. : Chaulmoograöl : Geschichte, Herkünft. Zusammensetzung, Pharmakologie, Chemotherapie - 141 pp., Berlin, 1938 ; *I.J.L.*, 1939, 128-129 ; *B.I.P.*, 1938, 868. — (754) Schöbl O. et Schöbl O., Kusama H. : Chemotherapic experiments with chaulmoogra and allied preparations (I, II, III, IV, V). - *Philipp. J. Sci.* : I) 1923, *23*, 543 ; II) 1924, *24*, 23-27 ; III) 1924, *25*, 123 ; IV) 1924, pp. 135-150 ; V) 1924, pp. 444-445.

Résumé in *T.D.B.*, 1924, p. 516, et *T.D.B.*, 1925, p. 229. — (755) SCHOLTEN C. : *Zeitschr. f. Hyg. et Inf. Krank.*, 1944, *126*, 2. — (756) SCHUJMAN S. : *Arq. Serv. Nac. Lepra* (Rio-J.), 1946, *4*, 3, 280. — (757) SCHUJMAN S. : *I.J.L.*, 1947, *15*, 135-143. — (758) SCHUJMAN S. : *Prensa méd. Argentina*, 1947, *34*, 27 pp. ; *I.J.L.*, 1948, 413. — (759) SCHUJMAN S. : *Prensa méd. Argentina*, 1948, *12*, 501-505 ; *I.J.L.*, 1948, 414.

(760) SCHUJMAN S. : *I.J.L.*, 1948, *6*, 270. — (761) SCHUJMAN S. : *I.J.L.*, 1948, *6*, 269. — (762) SCHUJMAN S. : *Prensa méd.*, Argentina, 1948, *53*, 2499 ; *I.J.L.*, 1948, 501. — (763) SCHUJMAN S. : Valor terapeutico comparativo entre las sulfonas, chaulmoogra y thiosemicarbazonas (TB I). - *Mem. VI^e Cong. Intern. Leprol.* (Madrid), 1953, pp. 183-197 — et : *Prensa méd. Argentina*, 1955, *42*, 183-190. — (764) SCHUJMAN S., VACCARO A. : *Semana med.*, 1939, *46*, 428-437 ; *I.J.L.*, 1940, 130. — (765) SEABRA P. : A. chaulmoogra brasileira. - *Monografia*, Rio-de-Janeiro, 1926 — et : *J.P.C.*, 1927, 100. — (766) SELLÉS E., ESTEBAN M.T. : *Anales de Farmacognosia*, 1944, 111 (4). — (767) SELMI GUIMARÃES A. : *Arq. mineiros Leprol.*, 1956, *16*, 323-327. — (768) SERRA A. : *Gior. italiano Malatt. Vener. et Pelle*, 1912, *53*, 734-738 ; *T.D.B.*, 1913, 64 ; *Arq. Serv. Nac. Lepra* (Rio-J.), 1946, *4*, 3, 333. — (769) SERVINO V., GAMBINI G. : Action de l'huile de chaulmoogra sur le rachitisme expérimental de la souris. - *Arch. italiano Sci. Med. Col. e Paras.*, 1947, dec., 28, 35-8 ; *Bull. C.N.R.S.*, 1949, *10*, 639.

(770) SEZARY A., LEVY G. : *Bull. Gén. Thérap.*, 1936, *187*, 307 ; *I.J.L.*, 1938, 133. — (771) SHAMA RAO A. : *Lep. India*, 1944, *16*, 116-117 ; *I.J.L.*, 1946, 167. — (772) SHARP : *Lep. Rev.*, 1935, *6*, 22 ; *Arq. Serv. Nac. Lepra* (Rio-J.), 1946, *4*, 3, 342. — (773) SHAW-MACKENSIE J.A. : *Lancet*, 1924, *206*, 517-518, et (774) *Lancet*, 1924, *207*, 92 ; *Arq. Serv. Nac. Lepra* (Rio-J.), 1946, *4*, 3, 350. — (775) SHELLEY : Chaulmoogra oil (the acid value of). - *Pharm. J. London*, 1919, *49* (4), 195. — (776) SHRINER, ADAMS R. : The structure of chaulmoogric and hydnocarpic acids. - *J.A.C.S.*, 1925, *47*, 2727 ; *Chimie et Industrie*, 1926, *15*, 780. — (777) SIRISALEE A., SAMBHANDAARAKSA C. : The distillation of ethyl chaulmoograte with a silver retort. - *J. Pharm. Assoc. Thaïland*, 1949, *2*, 209-212 ; *C.A.*, 1955, 4936 g. — (778) SLOTKIN G.E. : *I.J.L.*, 1948, *16*, 29,39. — (779) SLOTKIN G.E., SPENCER W. : *I.J.L.*, 1948, *16*, 273.

(780) SMITH D.W., BLOCKER T.G., TUMEN H.J. : *J. Florida Med. Assoc.*, 1938, *24*, 586-596. — (781) SOMMER B. : in : *Arq. Serv. Nac. Lepra* (Rio-J.), 1946, *4*, 3, 329. — (782) SOREL M. — Académie de Médecine, comm. du 4 mai 1937 ; *I.J.L.*, 1937, 499-502. — (783) SOUCHARD L. : *Arch. Inst. Pasteur Indoch.*, 1933, n° 18, 267-277 ; *I.J.L.*, 1936, 125. — (784) SOUCHARD L., RAMIJEAN : *Arch. Inst. Pasteur Indoch.*, 1933, n° 18, 187-265 ; *I.J.L.*, 1936, 125. — (785) DE SOUZA-ARAUJO H.C. : The brazilian chaulmoogra : Carpotroche brasiliensis. A Review. - *I.J.L.*, 1935, *3*, 49. — (786) DE SOUZA-ARAUJO H.C. : Nota sobre a cultura de chaulmoogra indiana no Brazil. - *Mem. Inst. Osw. Cruz*, 1937, *32*, 29-35. — (787) DE SOUZA-ARAUJO H.C. : My ecclectical method of the treatment of leprosy. - *I.J.L.*, 1938, *6*, 456. — (788) DE SOUZA-ARAUJO H.C. : *Mem. Inst. Osw. Cruz*, 1949, *47*, 129-210 ; *I.J.L.*, 1951, 256-257. — (789) DE SOUZA-ARAUJO H.C., CARDOSO H.T. : Valor impediente dos acidos da serie chaulmoogrica en relação a certas culturas de bacilos acidoresistentes. Identica verificaçâo com o alfon. - *Brasil-medico*, 1940, *54*, 637 ; *Arq. Serv. Nac. Lepra* (Rio-J.), 1946, *4*, 3, 348 ; *I.J.L.*, 1945, 173.

(790) DE SOUZA-ARAUJO O. : Tratamiento moderno da lepra. - *Conferencia sanitaria Pan Americana*, Lima (Pérou), oct. 1927 - Broch. 28 p., Rio-de-Janeiro, 1928, Imp. Inst. Osw. Cruz ; *B.I.P.*, 1928, 709. — (791) SOUZA-LIMA : *Ann. Paulista Med. Cir.*, 1933, *26*, 107. — (792) SOUZA-LIMA L. : Sôbre a moderna terapeùtica antileprotica. - *Monograf. Sanatorio Padre Bento*, S.-Paulo, 1937 ; *Arq. Serv. Nac. Lepra* (Rio-J.), 1946, *4*, 3, 334. — (792 bis) STANLEY : *Med. Ann. District of Columbia*, 1939, *8*, 31. — (793) STANLEY W.M. : (Synthèse de certains acides octadécanoïques et leur action sur la lèpre.) - *Index de chimie industrielle*, 1930, *23*, n° 2. — (794) STANLEY W.M., ADAMS R. : The synthesis of chaulmoogric acid from hydnocarpic acid. - *J.A.C.S.*, 1929, *51*, 1515. — (795) STANLEY W.M. : The surface tension of various aliphatic acids studied for their action to Myc. Leprae. - *J.A.C.S.*, 1932, *54*, 1548-1557 ; *B.S.P.*, 1933, 245. — (796) STANLEY W.M., COLEMAN G.H., GREER C.M., SACKS J., ADAMS R. : Bacteriological action of certain synthetic

organic acids toward Mycobacterium leprae and other acid-fast bacteria (XXI). — *J. Pharm. and Exp. Ther.*, 1932, *45*, 121-161 ; *B.S.P.*, 1934, 256. — (797) STANLEY W.M., JAY, ADAMS R. : *J.A.C.S.*, 1929, *57*, 1261. — (798) STEFANOVIC G., PEJKOVIC I. : *C.R. Acad. Sci.*, 1954, *238*, 697-699 ; *Oléagineux*, 1954, 376. — (799) STEVENEL L. : *B.S.P.E.*, 1917, *10*, 684, et *B.S.P.E.*, 1920, *13*, 490.

(800) STEVENEL L. : Note préliminaire sur la découverte d'un principe actif dans l'huile de chaulmoogra. - *B.S.P.E.*, 1924, *17*, 108. — (801) STEVENEL L. : Le principe actif de l'huile de chaulmoogra. - *B.S.P.E.*, 1929, *22*, 338-341. — (802) STEVENEL L. : L'épuration des huiles n'est-elle pas une erreur thérapeutique ? - *B.S.P.E.*, 1935, *28*, 14-18. — (803) STRACHAN P.D. : *South African Med. J.*, 1933, *7*, 210-214 ; *T.D.B.*, 1933, 556 ; *I.J.L.*, 1933, 258. — (804) SUGAI K. : *Lepro*, 1958, *27*, 215-227 ; *I.J.L.*, 1959, 403. — (805) SUST F. : *Afinidad*, 1935, *15*, 248 ; *Chimie et Industrie*, 1936, *35*, 634. — (806) TAKASHIMA S., TAKEDA M. : *6e Meet. Ann. Jap. Ass. Lep.*, 1933. — (807) TAKEDA M. : Chaulmoogra oil with iodine or ethyl, effect. - *7e Ann. Meet. Jap. Ass. Lep.*, Okayama, 1934. — (808) TALEC M., MONTGLOND M. : *Ann. Méd. et Pharm. colon.*, 1936, 34, 460-471 ; *I.J.L.*, 1937, 403. — (809) TALWIK S. : in. *Arq. Serv. Nac. Lepra* (Rio-J.), 1946, *4*, 3, 323.

(810) TANGUY Y. : *B.S.P.E.*, 1937, *30*, 848 ; *T.D.B.*, 1938, 560. — (811) TANIMURA C. et coll. : Bayer 4828 a, chaulmoogra prep., effects. - *6e Meet. Ann. Jap. Lep. Assoc.*, 1933. — (812) TANIMURA T., KAMIHARA, NISHIMURA S. : Igaku to Seibutsugaku (*Méd. et Biol.*), 1947, *10*, 108-109 ; *C.A.*, 1953, 1292 a. — (813) TANIMURA T., NISHIMURA S. : *Med. J. Osaka Univ.* 1953, *3*, 675-684 ; *C.A.*, 1953, 8263 g — et TANIMURA T., NISHIMURA S., KONO M. : *Med. J. Osaka Univ.*, 1953, *3*, 685-694 ; *I.J.L.*, 1954, 372. — (814) TEICHMANN G.O. : *Lep. India*, 1949, *21*, 55 ; *I.J.L.*, 1949, 357. — (815) TERRAC M.L. : Contribution à l'étude des plantes médicinales de Madagascar, de La Réunion et de l'île Maurice. - *Thèse Doct. Pharm.* Paris, 1947. — (816) THOMPSON Y.A. : *Lepra*, 1908, *7*, 17-23 ; *Arq. Serv. Nac. Lepra* (Rio-J.), 1946, *4*, 3, 323. — (817) THOMS, MÜLLER : Uber das zür Bereitung der Margarine « Backa » verwendete giftige Cardamom (Maratti) Fett. - *Zeitschr. f. Unters. d. Nahr. ù. Genùszm.*, 1911, *22*, 226. — (818) THWAITES G.H.K. : Enumeratio Plantarum Zeylaniae. - Dulau et Cie, London, 1858 (Ed. 1864). — (819) TIFFENEAU M. : Chimiothérapie de la lèpre, de la tuberculose et du cancer. 1) Lèpre. - *Paris médical*, 1932, juillet, n° 29.

(820) TIHON L. : Contribution à l'étude des huiles chaulmoogriques indigènes du Congo belge (Caloncoba). - *Bull. Agricole du Congo belge*, 1935, *25*, 313 ; *T.D.B.*, 1936, 308. — (821) TISSEUIL J. : *B.S.P.E.*, 1932, *25*, 969-976 ; *I.J.L.*, 1933, 510. — (822) TISSEUIL J. : *B.S.P.E.*, 1937, *30*, 356 ; *I.J.L.*, 1938, 591. — (823) TISSEUIL J. : *B.S.P.E.*, 1938, *31*, 231 ; *Arq. Serv. Nac. Lepra* (Rio-J.), 1946, *4*, 3, 352. — (824) TISSEUIL J. : Méthode d'expérimentation de la valeur antilépreuse des médicaments par injection intradermique des taches de lèpre tuberculoïde. - *Rev. Col. Méd. Chir.*, 1939, *10*, 238-240. — (825) TISSEUIL J. : *B.S.P.E.*, 1939, *32*, 202, et *Presse médicale*, 1939, n° 35, 673. — (826) TISSEUIL J. : *B.S.P.E.*, 1941, *34*, 118-121. — (827) TISSEUIL J. : *B.S.P.E.*, 1946, *39*, 259. — (828) TISSEUIL J. : Action spécifique du chaulmoogra. - *I.J.L.*, 1948, *16*, 387-389. — (829) TISSEUIL J., GUILHAUMOU F. : *B.S.P.E.*, 1938, *31*, 900 ; *Arq. Serv. Nac. Lepra* (Rio-J.), 1946, *4*, 3, 352.

(830) TISSEUIL J., GUILHAUMOU F., RIVOALEN P. : *B.S.P.E.*, 1938, *31*, 585. — (831) TISSEUIL J., RIVOALEN P. : *B.S.P.E.*, 1938, *31*, 591. — (832) TISSEUIL J., RIVOALEN P. : *B.S.P.E.*, 1938, *31*, 819. — (833) TODA T., MORI R., TOKUNAGA T. : *Lepro*, 1958, *27*, 271-274. — (834) TOLENTINO J.G. : *Month. Bull. Public. Health* (Manila), 1936, *16*, 48 ; *Arq. Serv. Nac. Lepra* (Rio-J.), 1946, *4*, 3, 342. — (835) TOLENTINO J.G. : *Month. Bull. Bur. Health* (Manila), 1937, *17*, 55-61 ; *I.J.L.*, 1938, 276. — (836) TOLENTINO J.G. : Synergistic action of chaulmoogra and sulfone drugs. - *J. Phil. Is. Med. Ass.*, 1950, *26*, 315-318. — (837) TOLENTINO J.G., VALLARATA : *Univ. of Philippines, Nat. and Appl. Sci. Bull.*, 1936, *5*, 27. — (838) TONN O. : *Pharmazeutische Monatshefte*, 1932, *13*, 199. — (839) TOURY J. : Communication personnelle, 1951.

(840) TRAPEZNIKOFF. (Huile de chaulmoogra et acide gynocardique contre la lèpre.) - *Meditsina*, St-Petersbourg, 1893, p. 530 ; *Index Medicus*, 1894, p. 73. — (841) TRAPEZONZEWA C., NICOLSKAIA Z. (Qualités bactéricides de

l'huile de chaulmoogra.) - *J. Epidemiol. et Microbiol.*, 1933, n° 6, 33, 42. — (842) TRAVERS E.A.O. : The Tai Foong Chee Treatment. - *Lep. Notes*, 1928, *2*, 12. — (843) TREUB. (Sur la localisation et le rôle de l'acide cyanhydrique dans le Pangium edule). - *Ann. Jard. Botan. Buitenzorg*, 1896, 13, 1, 89. — (844) TRUCHET R. : Acides à noyau cyclopenténique. - Tome *9*, pp. 515-526, du *Traité de chimie organique* de GRIGNARD, DUPONT, LOCQUIN. Masson, Paris, 1939. — (845) UCHIDA M. : On the vitamine A in the Gynocardia oil and fruit. - *Lepro*, 1932, *3* (2), 15 (résumé). — (846) UNNA P.G. : *Monat. f. prakt. Dermat.*, 1900, *30*, 139 ; *J.P.C.*, 1900, *11*, 316. — (847) UNNA P.G. : *Lepra*, 1906, *6*, 141-168 ; *Arq. Serv. Nac. Lepra* (Rio-J.), 1946, *4*, 3, 326. — (848) VAHRAM : *Progrès médical*, 1916, p. 19 ; *B.I.P.*, 1916, 347. — (849) VALENTI : *Archivio di farmacol. sperim. e Sci. aff.*, 1917, *24*, 33.

(850) VALENTI : *Archivio di farmacol. sperim. Roma*, 1922, *34*, 108-118 ; *B.S.P.*, 1923, 315. — (851) VALETTE G., CAVIER R., LIBER A. : *C.R. Soc. Biol.*, 1941, *135*, 849. — (851 bis) VALVERDE B. : Um novo medicamento na terapeutica da lepra. O « Carpotrochato cuprico ». - *Medicamenta* (Rio-J.), 1923, janv.-févr., pp. 20-21. — (852) Van ARKEL C.G., Van SONSBEEK J.J.M. : *Pharm. Weekbl.*, 1949, *84*, 70. — (853) Van BREUSEGHEM R. : *Ann. Soc. belge Méd. Trop.*, 1936, *16*, 115-119 ; *I.J.L.*, 1936, 536. — (854) VANDYKE, ADAMS R. : *J.A.C.S.*, 1926, *48*, 2393. — (855) VELASCO F.I., ALONSO J.M., LIMKAKO G., FERNANDEZ G., ROSARIO F.T. : *J. Phil. Is. Med. Ass.*, 1929, *9*, 327. — (856) DE VERA B. : *J. Phil. Is. Med. Ass.*, 1925, *5*, 374. — (857) DE VERA B.. LARA C.B. : *J. Phil. Is. Med. Ass.*, 1929, *9*, 307. — (858) VILLALBA : *Rev. Colomb. Leprol.*, 1940, *2* (1), 125. — (859) VILLELA G. : Aspetos da bioquimica da lepra. - *Rev. bras. leprol.*, 1939, *7*, 27.

(860) WADE H.W. : *Philipp. J. Sci.*, 1924, *25*, 693-710 ; *B.I.P.*, 1926, 852. — (861) WADE H.W. : *Philipp. J. Sci.*, 1925, *26*, 21-45 ; *B.I.P.*, 1926, 852. — (862) WADE H.W., LARA C.B. : *Lancet*, 1927, *1*, 597 ; *Arq. Serv. Nac. Lepra* (Rio-J.), 1946, *4*, 3. 337. — (863) WADE H.W., LARA C.B., NICOLAS C. : *Philipp. J. Sci.*, 1924, *25*, 661-691 ; *B.I.P.*, 1926, 852. — (864) WAGNER-JAUREGG Th. : *Die Chemie*, 1942, *55*, 195-198 ; *B.S.C.F.*, 1943, 157. — (865) WAGNER-JAUREGG Th. : *Z. ges. Exp. Med.*, 1943, *113*, 505-514. — (866) WAGNER-JAUREGG Th. : Acquisitions biochimiques récentes et problèmes de la chimiothérapie. - *Prod. pharm.*, 1944, *2*, 74-83. — (867) WAGNER-JAUREGG Th. : Experimentelle Chemotherapie der Lepra ùnd der Tuberkulose. - *FIAT Review Chemotherapy*, 1948. — (868) WAGNER-JAUREGG Th., ARNOLD H. : *Ber. dtsch. Chem. Ges.*, 1937, *70*, 1459-1462 ; *B.S.C.F.* (Doc.), 1938, 206. — (869) WAGNER-JAUREGG Th., ARNOLD H. : *Arb. Staatl. Inst. f. exper. Therap.*, 1939, *37*, 22-27 ; *I.J.L.*, 1945, 172.

(870) WAGNER-JAUREGG Th., PRIGGE R. : *Naturwissenschaften*, 1943, *31*, 335. — (871) WAGNER-JAUREGG Th., VOIGT R. : *Ber. dtsch. Chem. Ges.*, 1938, *71*, 1975. — (872) WALKER E.L., Mac ARTHUR C.G., SWEENEY M.A. : Univ. Calif. Hooper Foundation Reprints 1923, *7*, 553-561 ; *T.D.B.*, 1924, 177. — (873) WALKER E.L., SWEENEY M.A. : *J. infect. Dis.*, 1920, *26*, 238. — (874) WARBURG. (Flacourtiacées.). - Natürliche Pflanzenfam. de A. ENGL et K. PRAUTL, Leipzig, 1893. — (875) WAREMBOURG H., NIQUET G. : *Presse médicale*, 1951, *59*, 1387-1388 ; *I.J.L.*, 1952, 425. — (876) WAYSON N.E. : *Publ. Hlth Rep.*, 1929, *44*, 3100. — (877) WAYSON N.E. : *Lep. Rev.*, 1935, *6*, 23 ; *Arq. Serv. Nac. Lepra* (Rio-J.), 1946, *4*, 3, 342. — (878) WEITZEL G. : *Fette ù. Seifen*, 1952, *54*, 686-688 ; *Prod. pharm.*, 1953, 480. — (879) WELSCH M., BUU-HOI N.P. et coll. : *C.R. Acad. Sci.*, 1951, *232*, 1608. — (879 bis) WIGHT R., WALKER-ARNOTT G.A. : Prodromus florae peninsulae Indiae Orientalis. - Parbury, Allen et Cie, London, 1834.

(880) WILBAUX R. : Une nouvelle plante oléagineuse contenant l'huile de chaulmoogra « Büchnerodendron speciosum ». - *Olearia*, 1947, n° 6, déc., 357-358 ; *Prod. pharm.*, 1948, 498. — (881) DE WILDEMAN E. : Sur des plantes à huiles chaulmoogriques du Congo belge. - *Bull. Inst. Roy. Col. Belge*, 1930, *1*, 94-111. — (882) DE WILDEMAN E., PIERAERTS J. : Sur les Hydnocarpus à huile chaulmoogrique cultivés au Congo belge. - *Bull. Inst. Roy. Col. Belge*, 1930, *1*, 303-312. — (883) WILSON R.M. : *China Med. J.*, 1924, *38*, 743-745. — (884) WILSON R.M. : *Southern Med. J.*, 1926, *19*, 603-604. — (885) WINTERFELD K. et coll. : *Pharm. Zentralh.*, 1952, *91*, 320-326 ; *Biol. Abstr.*, 1953, 7672.

— (886) Wolff R.E., Godefroy N. : *C.R. Acad. Sci.*, 1958, *246*, 1317-1320. — (887) de Wolff H.H., Koldewijn H.B. : Over het vet van Hydnocarpus alpina. - *Pharm. Weekbl.* Amsterdam, 1912, *49*, 1044-1050. — (888) Woodman H.M. : *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. et Hyg.*, 1937, *30*, 631-638 ; *I.J.L.*, 1938, 275. — (889) Yohe, Adams R. : *J.A.C.S.*, 1928, *50*, 1503.

(890) Zunz E. — Huile de chaulmoogra. - in « Eléments de pharmacodynamie spéciale ». Masson, Paris, 1932, t. *2*, p. 1150.

CHAPITRE II

LA 4,4'- DIAMINODIPHÉNYLSULFONE (D.D.S.) ET SES DÉRIVÉS

« L'arme la plus efficace dont on puisse actuellement disposer en matière de chimiothérapie antilépreuse... »

(Notice des Laboratoires SPECIA.)

Les sulfones occupent actuellement la toute première place dans la thérapeutique de la lèpre ; elles n'en constituent toutefois pas le traitement idéal (802) (803) (780) (884). D'excellentes études pharmacologiques, parmi lesquelles celles de J. et T. TREFOUEL (LXXXI *c*, *d*), de A. MORETTE (LIV *b*), de J. COTTET, N. RIST, D. LIBERMANN *et al.* (XXXI), de S.R.M. BUSHBY (XXI), de A. BOUCHERLE (XIV), de K. TANIOKU (826) montrent en détail l'évolution de la « sulfonothérapie » dans la tuberculose expérimentale, dans la tuberculose humaine et dans la lèpre (10) (628). En évitant, dans la mesure du possible, les redites, il semble utile de préciser encore quelques aspects particuliers de ce problème surtout en ce qui concerne la D.D.S. En effet les sulfones substituées laissent peu à peu la place à la sulfone-mère, sauf peut-être aux Etats-Unis où la thérapeutique est encore influencée par les merveilleux résultats de FAGET.

Trente années après la première synthèse de la sulfone-mère, par FROMM et WITTMANN (379), la découverte de son activité antibactérienne est faite simultanément par FOURNEAU, J. et T. TREFOUEL, NITTI, BOVET (369) (371), à l'Institut Pasteur, et par BUTTLE, STEPHENSON, SMITH, DEWING et FOSTER (109) en Angleterre. Mais la 4,4'-diaminodiphénylsulfone est trop toxique. Son dérivé diacétylé (Rodilone) est préparé ; il est actif et moins dangereux (370) ; il servira pendant un temps comme antigonococcique.

En 1939, RIST, M^lles^ BLOCH et HAMON montrent que la 4,4'-diaminodiphénylsulfone a une activité importante *in vitro* sur le bacille tuberculeux et *in vivo* sur la tuberculose du lapin, du cobaye et des oiseaux (706) (711) (712). L'année suivante, FELDMAN, HINSHAW et MOSES (266) découvrent que la *Promin*, dérivé de la D.D.S., a une haute activité sur la tuberculose miliaire lente du cobaye. Quelques sulfones aminées aromatiques sont alors essayées, avec plus ou moins de succès, dans la tuberculose humaine (796).

En 1941, Cowdry et Ruangsiri (186) décrivent l'efficacité de la Promin sur les « lépromes » du rat, à la dose élevée, il est vrai, de 4 grammes par kilo. Au cours de cette même année, à la léproserie de Carville, Faget, Pogge, Johansen *et al.* (260) essaient la Promin dans la lèpre humaine ; les résultats de cette étude, publiés en 1943, sont très prometteurs. Pendant plusieurs années, les diaminodiphénylsulfones substituées (Promin, Diasone, Exosulfonyl...) et une aminophénylsulfone hétérocyclique (Promizole) vont véritablement transformer le pronostic de la lèpre (XXXVIII *c*). Dès 1945, Gay Prieto et Contreras appliquent les sulfones en Espagne (XXXIX) et N. Rist attribue l'activité de la Promin à la quantité de D.D.S. libérée par hydrolyse (361).

En 1938, Nitti, Bovet et Hamon (649) avaient montré que, dans la série des diaminophénylsulfones, le terme actif était représenté par le dérivé à fonction amine libre. Si la sulfone-mère n'a pas été introduite d'emblée dans la thérapeutique, c'est en raison de sa toxicité assez élevée ; la concentration de D.D.S. capable d'inhiber le développement *in vitro* du bacille tuberculeux humain, en présence de sérum, est de l'ordre de 30 μg/ml (XXXI) ; il n'est pas possible d'atteindre sans danger des taux de sulfonémie aussi élevés. Toutefois la D.D.S. avait été introduite en thérapeutique vétérinaire dès 1941 par Mc Ewen *et al.* (569) ; et Buttle *et al.* avaient découvert qu'une seule prise de D.D.S. de 300 mg, chez l'homme, conférait au sang des propriétés antibactériennes marquées (107) (Brownlee : 12). En 1946, N. Rist étudie la posologie de la D.D.S. (708).

Dans la lèpre, en 1948, Cochrane (163) obtient des améliorations cliniques et bactériologiques manifestes chez deux malades traités à l'aide d'une suspension huileuse de D.D.S. (70 grammes de sulfones en onze mois). Sous l'instigation de Muir (876 *bis*), Lowe et Smith (LIX *c*) essaient la D.D.S. par voie buccale et observent des améliorations notables ; Floch et Destombes (309) emploient la D.D.S. *per os* et sous forme de suspensions injectables. La posologie, le rythme de traitement de la sulfone-mère sont précisés par Molesworth *et al.*, Brownlee, Lowe, Cochrane, Chatterjee, etc... (608) (95) (559) (165) (139) (859).

La sulfone bon marché, sûre et efficace (689) est adoptée ; elle va permettre d'entreprendre des traitements collectifs. En 1950, J. Schneider et M^lle^ J. Rayroux (760) étudient une « suspension-retard » de D.D.S. en chaulmoograte d'éthyle qui permet, progrès considérable, de traiter les lépreux à l'aide de deux injections par mois. P. Laviron et L. Lauret (527) (521), après quelques années de contrôle rigoureux, étendent ce traitement à plusieurs dizaines de milliers de malades africains. Les suspensions-retard font tache d'huile, non seulement en Afrique, mais aussi sur les autres continents où elles sont, de plus en plus, à la base des traitements collectifs.

En 1951, les sulfones font une réapparition en U.R.S.S., dans la lèpre, après avoir servi, au cours de la seconde guerre mondiale, à traiter la gangrène gazeuse (Shubin : LXXVII) (Zasosow : 890). En Chine, et plus particulièrement dans la province de Kwantung, les léproseries utilisent sulfones, thiosemicarbazones et certains dérivés de l'acide isonicotinique (Hwang Ming Yi : XLV).

A l'heure actuelle les traitements collectifs de la lèpre, qui permettent

d'atteindre le plus grand nombre de malades, sont à base de D.D.S., soit en prises buccales espacées, soit sous forme de suspensions injectables.

A. — SULFONES SUBSTITUEES

Les premiers essais de chimiothérapie expérimentale avaient montré que la sulfone-mère était trop toxique pour que son application en thérapeutique humaine pût être envisagée. Aussi les chimistes entreprirent-ils d'introduire dans cette molécule des substituants destinés soit à la détoxifier, soit à en accroître l'activité.

C'est ainsi que des milliers de dérivés de la D.D.S., N-mono- ou di-substitués, ou encore substitués sur le noyau, des composés analogues, des sulfones hétérocycliques ont été préparés. Fréquemment les essais de toxicité et d'activité antibactérienne n'ont pas dépassé le stade du laboratoire. Tout en évitant une énumération fastidieuse de produits chimiques, il convient de montrer tout l'intérêt qui a été porté à ces composés, dans le domaine de la synthèse comme dans celui de la chimiothérapie expérimentale et de citer les principaux travaux entrepris à ce propos (voir [a]). Des procédés de préparation de certains de ces dérivés ont été brevetés (b).

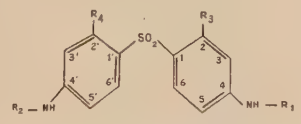
Quelques sulfones ont été sélectionnées pour leur innocuité et leurs propriétés bactériostatiques intéressantes, et essayées par la suite dans la thérapeutique de la lèpre. Il s'est trouvé que, mis à part le *Promizole*, apparenté d'autre part au groupe de la thiourée (cf. ce chapitre), les sulfones substituées actives étaient toutes dérivées de la 4,4'-diaminodiphénylsulfone appelée, pour cette raison, *sulfone-mère* (« parent-sulphone » des Anglo-Saxons).

On les divise actuellement en trois groupes (formule I) :

a) Sulfones N,N'-disubstituées,

b) » N-monosubstituées,

c) » substituées sur le noyau.



(I) Formule générale des sulfones substituées (c).

Les principaux dérivés sélectionnés pour le traitement de la lèpre sont les suivants :

a) Sulfones N,N' — disubstituées ($R_3 = R_4 = H$)

— RODILONE : $R_1 = R_2 = -CO-CH_3$

(a) Notamment : COTTET, RIST, LIBERMANN, PERDRIGON, MOYEUX (XXXI), et (7) (51) (61) (64) (65) (112) (116) (124) (125) (126) (147) (155) (156) (175 *bis*) (247) (395) (400) (411) (418) (491) (505) (528) (530) (550) (588) (600) (605) (654) (656) (666) (672) (687) (701) (703) (734) (736) (737) (739) (740) (741) (742) (744) (745) (781) (821) (823 *bis*) (863).

(b) Cf. (56) (209) (256) (458) (462) (463) (507) (743) (755) (756).

(c) Les propriétés chimiques des sulfones ne seraient pas en faveur de la présence d'une double liaison dans le groupe sulfonyle (BAKER : 34). Cette représentation plane de la molécule est calquée sur celle de la Dapsone selon le British Pharmaceutical Codex 1949, supplément 1952, p. 18 (87).

— PROMIN : $R_1 = R_2 = -CH(SO_3Na)-(CHOH)_4-CH_2OH$

— DIASONE : $R_1 = R_2 = -CH_2-SO_2Na$

— CIMÉDONE : $R_1 = R_2 = -CH(SO_3Na)-CH_2-CH(SO_3Na)-C_6H_5$

— TIBATINE : $R_1 = R_2 = -CH_2-(CHOH)_4-CH_2OH$

— AVLOSULFON E.O.S. : $R_1 = R_2 = CH(SO_3Na)-CH_3$

— Bis (p. hydrazino-phényl) sulfone : $R_1 = R_2 = -NH_2$

— CHAULFONE : $R_1 = R_2 = -CO-(CH_2)_n-C_5H_7$

— DIATOX : les deux fonctions amine sont transformées en azoïque :

$-N=N-C_6H_2$ (CH$_3$ / OH (ouOAg) / CH = $(CH_3)_2$.)

— Sulfones dialcoylées : $R_1 = R_2 = -CH_2-CH_3$ ou $-CH(CH_3)_2$, etc...

b) **Sulfones N-monosubstituées — ($R_2 = R_3 = R_4 = H$)**

— H.E.S. (1087 MM) : $R_1 = -CH_2-CH_2OH$

— Sulfone CILAG : $R_1 = -CH_2-COONa$

— EXOSULFONYL : $R_1 = -CO-CH_2-CH_2-COOH$

— Sulfones monoalcoylées (N-éthyl, N-isopropyl, etc...) : $R_1 = -CH_2-CH_3$ ou $-CH(CH_3)_2$, etc...

c) **Sulfones substituées sur le noyau**

— Bis (2-hydroxy) - 4,4'-D.D.S. : $R_1 = R_2 = H$, $R_3 = R_4 = OH$

— Sulfones sulfamidées : $R_1 = R_2 = R_4 = H$.

PROMACETIN : $R_3 = SO_2-N(Na)-CO-CH_3$

PROPIOSULFONE : $R_3 = SO_2-N(Na)-CO-CH_2-CH_3$

a) Sulfones N,N'-disubstituées

1. - Rodilone. — Diacétylamino - 4,4'-diphénylsulfone (Equivalence en D.D.S. : 74 p. 100).

Synonymes et noms déposés : 1399 F = 4,4'-D.D.S. diacétylée, Sulfodiamine, Rodilone (Specia).

Préparation : [cf. (LIV *a*) (687) (738)].

Dès 1937, la Rodilone était connue comme active et beaucoup moins toxique que la D.D.S. (LXXXI *e*). Elle fut employée pendant un temps comme antistreptococcique, antipneumococcique, antigonoccique. Titus et Bernstein ont fait l'étude de son métabolisme (830). Sous le nom de Sulfodiamine, les Russes s'en servirent au cours de la seconde guerre mondiale contre la gangrène gazeuse (890). Plus ou moins tombée dans l'oubli, son étude fut reprise en 1958 par Satake qui la trouva efficace dans la lèpre et supérieure, du point de vue de la tolérance, aux autres sulfones (752). Dans l'organisme, le dérivé diacétylé se transformerait en dérivé monoacétylé et en D.D.S. L'activité pharmacodynamique et la toxicité de ces trois composés sont décroissantes dans l'ordre suivant :

D.D.S. > monoacétyl-D.D.S. > diacétyl-D.D.S. (Satake : 753)

2. - Promin. — Diamino-4,4'-diphénylsulfone-N,N'-diglucosesulfonate de sodium (Equivalence en D.D.S. : 32 p. 100).

Synonymes et noms déposés : Glucosulfone sodique (21), Promin (Parke & Davis), Promanide (Angl.), Sulfone d'Angeli (Italie), 501 P Siegfried, Sulfona P (Esp.), Reconan (827), Protomin (Jap.).

Ce dérivé fut préparé par Gray et Henry en 1936 (410), par Tillitson en 1937 (LXVII), par Siegfried en 1944 (773) (LXXXI *e*). Il fut essayé par Buttle *et al.* (108), puis sélectionné par la firme Parke & Davis sous le nom de *Promin* pour l'étude clinique dans la tuberculose (664).

En 1940, Feldman, Hinshaw et Moses (266) montrent que la Promin peut guérir en quatre mois la tuberculose miliaire lente du cobaye ; ce fait sera confirmé en 1943 par Callomon (117). En 1941, Cowdry et Ruangsiri (186), dans une étude sur la « lèpre » murine expérimentale, annoncent que la Promin influence favorablement le temps de survie des animaux traités. Faget et ses collaborateurs du National Leprosarium de Carville (Louisiane), au cours de la même année, traitent vingt-deux lépreux par la Promin intraveineuse. Devant les étonnants résultats obtenus, ces essais seront étendus par la suite à cent soixante-dix-sept malades (260) (261).

L'étude de la toxicité de la Promin est faite par Johnson (479), par Higgins (448) (449) (450) (451) et par Chang (130) ; elle est faible pour le rat (8 g par kg), mais le composé est moins bien toléré par l'homme que par le cobaye : des anémies sont observées (259) (705).

Sur la « lèpre » murine, on observe dans l'ensemble des résultats assez favorables (186) (402) (413) (123) (641) (823) (886). Mais l'activité de la Promin est ici beaucoup moins nette que dans la lèpre humaine (641). A des doses inférieures à 2 g/kg, elle paraît dépourvue d'activité (453) (647) (824), sauf peut-être sur le temps de survie (123).

L'étude expérimentale comparée de l'action antituberculeuse de la Promin et de la Sulphetrone a été faite par Levaditi et Vaisman (543) (544) (545) et par Brownlee et Kennedy (98).

La Promin aurait une activité bactériostatique à dose modérée, voire même bactéricide à dose plus élevée, sur des cultures de mycobactéries isolées de lépromes humains (403). Elle est active en injections intradermiques dans les lépromes (442) (670). L'injection dans les macules tuberculoïdes est limitée par l'action caustique du produit, et les quelques rares essais dans ce sens ont donné des résultats médiocres (442). Chez le lapin et la souris, sous forme de pommade, la Promin est absorbée rapidement par la peau (887).

Cette sulfone est mieux tolérée par voie parentérale que *per os ;* ce fait serait en relation avec la libération de sulfone-mère par le suc gastrique et le milieu intestinal (888). D'ailleurs, en milieu acide et à température ordinaire, la Promin subit une hydrolyse importante (13). Mais, par voie veineuse aussi, elle libère une certaine quantité de D.D.S. et, peut-être, une « semi-Promin » possédant une seule fonction amine libre (13) (348). Elle provoque parfois des céphalées, nausées, myalgies, insomnies, de la faiblesse et un certain malaise général, de la dyspnée et des palpitations. Les manifestations d'intolérance ne dépassent pas 10 p. 100 des cas traités ; les plus fréquentes sont la cyanose accompagnée d'ictère (664).

La Promin est conseillée de préférence par voie veineuse à la dose quotidienne de 2 à 5 g (solution aqueuse à 40 p. 100) pendant six jours sur sept. Administrée de cette façon, elle provoque une réponse en peu de temps (585). La concentration sanguine s'élève aussitôt après chaque injection ; l'élimination par les urines est rapide (343). Dans le sang, la Promin n'existerait pratiquement que sous forme libre (725) (343) ; d'après l'électrophorèse, elle serait liée à l'albumine sérique (500) ; son élimination par les urines se ferait en partie sous forme conjuguée (725) (343). L'étude de l'absorption et de l'élimination de ce dérivé a été faite à plusieurs reprises (281) (490) (501) (502) (723) (831) (857) (867).

Fite et Gemar ont fait une remarque intéressante (281) : la Promin fait disparaître l'infection bacillaire des vaisseaux et du flux sanguin ; ceci est important car, comme l'a noté Fite (280), les lésions lépreuses endothéliales agissent comme un foyer infectieux à partir duquel la maladie se développe par l'intermédiaire du flux sanguin.

La première communication relative au traitement de la lèpre par la Promin semble avoir été publiée dans la revue de Carville, « The Star », en 1942 (9). Faget, Pogge, Johansen et leurs collaborateurs font paraître ensuite plusieurs rapports, en 1943 (260), en 1945 (258), en 1946 (261), en 1947 (476), en 1948 (XXXVIII *c*). Dès 1945, la Promin est considérée comme le meilleur médicament de la lèpre (241). Les résultats favorables observés en Louisiane, tant du point de vue bactériologique et histologique (281) que du point de vue clinique, sont confirmés par Wharton (869). Pour Herrera (439), les réactions toxiques chez le lépreux sont d'importance minime ; elles disparaissent facilement si les malades sont suivis. Mom (609) observe chez certains lépromateux un virage de la réaction à la lépromine. Selon Pardo-Castello *et al.* (662), les lésions des muqueuses sont les premières a bénéficier des améliorations. La Promin a aussi une grande valeur sur les complications laryngées lépromateuses (779).

A la Conférence de Rio, en 1946, le traitement de la lèpre semble prendre un tournant décisif avec les conclusions apportées par Mom et Bernal (611), Diniz et Costa Carvalho (229) (191), Schujman (762), Braga (84), Souza Lima et Castro Cerqueira (807). Les résultats diffusés en 1947 (797) (778) (278) (300) et le Congrès de La Havane de 1948 achèveront de consacrer l'usage de la Promin (ou Promanide) (763) (764) (86) (440) (129) (179) (285). Au cours des années suivantes, cette sulfone substituée sera considérée comme un des médicaments de base de la lèpre et fera encore l'objet de quelques études thérapeutiques et pharmacologiques (366) (180) (438) (603) (483) (154) (469) (584) (574) (404) (405) (118) (826). En 1953, au Congrès de Madrid, Such et ses collaborateurs déclaraient, avec une expérience de sept ans : « Nuestros enfermos preferien apasionadamente el Promin » (812).

3. - Diasone. — Diamino - 4,4'-diphénylsulfone - N,N'-diformaldéhyde - sulfoxylate de sodium (Equivalence en D.D.S. : 55 p. 100).

Synonymes et noms déposés : Aldésulfone sodique, Diasone (Abbot & C°), Diamidin (d) (Parke & Davis), sulfoxone sodique (21).

Ce dérivé fut préparé par Raiziss, Clemence et Freifelder et les laboratoires Abbot (686) (1) (LXXXI *e*), puis par Sah (738), et par Morales (626). La Diasone fut expérimentée dans la tuberculose animale en 1943 (117) (267) (787), et son étude dans la lèpre humaine fut entreprise la même année par Faget à Carville (360), et par Muir (630). L'étude de l'action de la Diasone sur la « lèpre » murine ne sera faite que beaucoup plus tard : ce dérivé, aux doses de 75 à 750 mg/kg, est ici pratiquement inactif (413) (123) (131) (144).

Le principal avantage de la Diasone est d'être mieux tolérée que la Promin par voie buccale (685) ; les manifestations toxiques de ces deux sulfones sont analogues (XXXVIII *c*). La posologie est peu élevée : 300 mg trois fois par jour au maximum ; pour les enfants, Daudén Sala préconise des doses quotidiennes de 1,5 à 2 mg par kg (194). Les examens hématologiques doivent être pratiqués souvent, car l'anémie secondaire n'est pas rare. La Diasone provoque parfois une dermite allergique (360) (175).

D'après M. Smith (785), la moitié de la Diasone absorbée *per os* se retrouve dans les selles. La concentration sanguine varie de 3 à 40 µg par ml. Après un traitement de six semaines, l'élimination complète de la sulfone a lieu en neuf jours (53 p. 100 sont éliminés par les urines). Smith pense que la Diasone agit par libération de D.D.S., sans pouvoir établir de façon précise quel est le pourcentage de D.D.S. libérée. Sister H. Ross (723) (725) a trouvé que, dans le sang, la Diasone était en partie sous forme conjuguée.

Les premiers résultats publiés de 1944 à 1946 sur le traitement de la lèpre par la Diasone (630) (631) (257) (259) (272) (807) (612) conduiront, avec l'appui de la Promin, à la reconnaissance officielle de l'activité des sulfones (Conférence de Rio). Deux années plus tard, à la suite de plusieurs rapports extrêmement favorables (31) (32) (43) (610) (179) (285) (302) (273) (274) (720), les résolutions du Congrès de La Havane précisent

(d) A ne pas confondre avec les diamidines du type *pentamidine* également essayées [(495) et (chapitre : « Agents chimiques divers »)].

que « les sulfones sont actuellement les médicaments de choix dans le traitement de la lèpre ». A ce même Congrès, Mauri et Hadler (586), avec Berti *et al.* (60) présentent une étude comparative sur l'activité de la Diasone commerciale et de la sulfoxone sodique extrêmement pure. Fernandez et Bergel pensaient que le groupement réducteur (méthylène-sulfoxylate) pouvait avoir un rôle dans l'activité de la Diasone et essayaient la *Rongalite*, avec des résultats médiocres (cf. Agents chimiques divers : oxydants, réducteurs). On a conseillé aussi d'associer le glutathion et l'acide ascorbique à la Diasone (182).

Cochrane *et al.* (163) (170) dressent le bilan de leurs essais portant sur plusieurs sulfones et estiment que, dans l'ensemble, les malades ont bien réagi à la Diasone. Mauzé signale qu'un lépreux aveugle a recouvré la vue (589). Mais assez souvent surviennent des réactions lépreuses dont certaines sont sévères (700). L'anémie est fréquemment signalée (785) (272) (274) (170) (590) ; pour Molesworth (608), elle n'est jamais importante si l'on administre du fer, des levures et du foie. Il arrive que l'anémie attribuée aux sulfones ne soit que la conséquence d'une parasitose intestinale (590).

Si parfois est émis un doute sur la valeur thérapeutique de cette sulfone (427), la plupart des auteurs trouvent que l'emploi de la Diasone ou de la Diamidin est satisfaisant (3) (44) (138) (397) (441) (489) (567) (629) (581) (677) (804) (825). Mais si les formes lépromateuses, riches en bacilles, réagissent favorablement aux sulfones, les formes tuberculoïdes y sont peu sensibles et, parmi les formes indifférenciées, ce sont les lésions prélépromateuses, surtout, qui s'améliorent (301) (302). Lowe (556) commence à songer au risque de chimiorésistance (XXIX *e*) (323 *bis*) (299) ; on cherche aussi des dérivés mieux tolérés et moins anémiants que la Diasone.

Au cours de ces dernières années, sous l'égide du « Leonard Wood Memorial », a été entreprise une étude clinique comparative de la Diasone, seule ou associée à l'I.N.H. (234) (237).

4. - Cimédone. — Para di (phényl-N-propylaminophényl) sulfone-tétrasulfonate de sodium (Equivalence en D.D.S. : 27 p. 100).

Synonymes et noms déposés : Phénopryldiasulfone sodique, Solapsone (Brit. Ph. Codex, 1959), Sulphetrone, 3668 R.P., Cimédone (Spécia), Novotrone (Ind.) (223), Sulfonazina (120), Recotrone (It.) (59 *bis*).

Ce dérivé a été préparé par Gray et Henry en 1936 (576) et par Buttle, Dewing, Foster, Gray, Smith et Stephenson en 1938 (455) (108) qui en firent une étude expérimentale sur la souris. Cette sulfone est obtenue par action de la D.D.S. sur l'aldéhyde cinnamique et le bisulfite de sodium (LXXXI *e*). Réexaminée en 1941, elle fut trouvée pratiquement atoxique et douée d'activité tuberculostatique (94). L'étude pharmacologique de la Sulphetrone a été entreprise par Brownlee, Green, Woodbine et Kennedy à la « Therapeutic Research Corporation of Great Britain » et publiée en 1948 (94) (97) (98). Pour Levaditi *et al.* (545), sa puissance curative chez les souris tuberculisées est faible par rapport à celle de la streptomycine, mais elle renforcerait l'action de cet antibiotique (865). Chez le cobaye, son activité thérapeutique est plus élevée que celle de la Promin (572).

Cette sulfone est présentée soit sous forme de comprimés : 500 mg de Cimédone et 100 mg de protoxalate de fer (antianémique), soit sous forme injectable en solutions concentrées à 50 ou 60 p. 100 (809) (17) ou à 15 p. 100 (192). Les comprimés s'emploient généralement à raison de six par jour et la solution concentrée en injections de 1 à 3 ml deux fois par semaine, par voie sous-cutanée ou intramusculaire. Injectée dans le muscle, la Sulphetrone à 50 p. 100 ne serait pas transformée en D.D.S. (Cochrane) (Bushby) (XXVI *d*). La solution à 15 p. 100 est réservée à la voie veineuse.

Selon M. Smith (785), chez le lépreux, 85 p. 100 (e) de la Sulphetrone administrée *per os* sont retrouvés dans les selles et 11 p. 100 dans les urines. Après injection intramusculaire, une proportion de 89 p. 100 est éliminée par les urines et une faible partie par les fèces. La concentration sanguine varie de 15 à 75 μg/ml pour une posologie de 2 à 14 g par jour. La Sulphetrone est, parmi les sulfones, celle qui permet d'atteindre la concentration sanguine la plus élevée. C'est aussi celle qui s'élimine le plus rapidement (complètement en six jours). Smith a déterminé aussi le taux de Sulphetrone dans la sueur, la salive, les larmes, la lymphe, les tissus cutanés, et n'a pas observé de différence sensible entre la peau saine et la peau atteinte. Schneider et Mlle Rayroux observent un taux sanguin moyen de 10 μg de Cimédone par ml chez les malades traités à raison de 2,50 g par jour (voie buccale). Ce taux équivaut à une sulfonémie de 2,5 μg/ml exprimée en D.D.S. ; or, une concentration sanguine de l'ordre de 2 à 3 μg/ml après administration de sulfone-mère correspond à une activité thérapeutique réelle (760). Pour S.H. Ross, la Sulphetrone du sang est en partie sous forme conjuguée (725). D'après Short, la Sulphetrone serait liée aux protéines du plasma dans la proportion de 87 p. 100 en formant une combinaison hydrosoluble (771). L'absorption, l'excrétion de la Sulphetrone, sa distribution dans les organes ont encore fait l'objet de quelques études (724) (697) (870) (872) (354) (401) (192) (572) (210) ; la méthode de dosage employée le plus souvent pour les milieux biologiques est celle de Brownlee (94). Une technique spécialement adaptée au dosage de la Sulphetrone dans la peau est donnée par Dharmendra, Dey, Bose et Kapur (225).

Le dosage des sulfones substituées, dans les humeurs, par diazo-copulation, a donné lieu à bien des discussions ; en effet, les sulfones substituées, qui servent au traitement des malades, comme celles qui ont servi à établir des courbes d'étalonnage, peuvent contenir une certaine proportion de D.D.S. libre (Boyer : 77). De plus, la Sulphetrone commerciale renferme un taux de l'ordre de 15 p. 100 de semi-Sulphetrone (104) (XXI). Un problème analogue se pose pour la Promin et la Diasone. Si ces trois sulfones libèrent de la D.D.S. dans l'organisme, surtout après absorption buccale (376), elles en libèrent aussi au moment où le chimiste pratique, en milieu acide, la diazotation. Michael Smith estime que, lorsqu'un chimiste a dosé 5 mg de Sulphetrone, il s'agit en réalité de 2 mg de Sulphetrone, le reste étant formé de produits d'hydrolyse (858). Il est illusoire, dit Boyer, de vouloir doser de cette façon la D.D.S. libre en présence de D.D.S. combinée. Aussi plusieurs méthodes d'extraction de la D.D.S. libre ont-elles été proposées (790) (830) (376) ; cette solution n'est elle-même qu'un pis-aller, car le chimiste peut se trouver en face d'un mélange complexe de sulfone-mère, de dérivés mono- et disubstitués et de leurs produits de métabolisme. Aussi les méthodes chromatographiques sont-elles ici de la plus grande utilité. On ne peut perdre de vue non plus le fait que la méthode chimique, basée

(e) L'absorption se fait au niveau de l'intestin grêle. Avec une posologie classique 50 p. 100 du médicament sont absorbés au début du traitement, 75 p. 100 lorsque le traitement est poursuivi pendant plusieurs semaines (Daguet).

sur une diazo-copulation ou sur une condensation avec un aldéhyde, ne décèle en réalité que la présence d'une amine aromatique ; aussi le degré d'activité bactériostatique peut-il varier dans de fortes proportions d'un composé à l'autre. Et Bratton (13) a proposé les termes généraux de « concentration en arylamine libre » et « concentration en arylamines totales ». Devant un problème aussi difficile à résoudre il semblerait utile de combiner, par exemple, la séparation chromatographique, les méthodes chimique, microbiologique et isotopique qui, prises isolément, peuvent conduire à des conclusions fort différentes.

Harkness et Brownlee ont rapporté, en 1948, l'observation du premier cas de lèpre traité par la Sulphetrone en 1942-1943 (431). Mais la première communication relative à cette sulfone en thérapeutique est celle de Wharton, parue en 1947 (870), qui souligne, en dehors des améliorations cliniques et bactériologiques nettes, une faible toxicité et une bonne tolérance (871). Pour Cochrane (161), la Sulphetrone est la moins toxique des sulfones. En 1948 et 1949 se succèdent plusieurs rapports de léprologues français, britanniques et indiens qui démontrent l'activité importante de la Sulphetrone, notamment dans les formes lépromateuses (517) (163) (195) (193) (200) (871) (572) (LIX *c*). M. et A. Clay décèlent toutefois des manifestations secondaires : nausées, anorexies, céphalées, érythèmes (158) ; le bicarbonate de soude fait disparaître les petits signes d'intoxication (Daguet). Madigan, Swift et Brownlee démontrent que l'adulte peut supporter des doses quotidiennes de 6 à 10 grammes de Sulphetrone (572). Pour Cochrane, l'action de la Sulphetrone absorbée *per os* est nettement plus rapide que celle de la Diasone. Plus tard, Laviron et Lauret montreront qu'elle est également plus rapide que celle de la D.D.S. (519), et en réduiront la posologie à trois grammes par jour (526). Les auteurs français emploient la Cimédone (Spécia) ou 3.668 R.P. Par voie parentérale la dose minimale active est de 1 gramme bihebdomadaire (693). Cette sulfone peut s'utiliser indifféremment par voie sous-cutanée, intramusculaire ou intraveineuse (226) (697) (401) (526) (249) (225) (192) ; mais Laviron *et al.*, Daguet préfèrent la voie buccale plus commode.

De 1949 à 1958 se succéderont plusieurs rapports sur l'emploi de la Cimédone, de la Sulphetrone et des sulfones commerciales similaires (44) (45) (50) (213) (386) (178) (96) (30) (873) (621) (622) (120) (642) (176) (354) (852) (70) (249) ; ils sont intéressants, car quelques-uns d'entre eux concernent des groupes de deux cents à cinq cents malades. Roy préfère cette sulfone à toute autre et conseille de surveiller, au cours du traitement, le taux d'hémoglobine et la constipation (726).

A l'Institut Marchoux de Bamako les meilleurs résultats thérapeutiques observés ont été obtenus grâce à la Cimédone ; si la D.D.S. a supplanté cette excellente sulfone, c'est sans doute en raison de son faible prix de revient.

5. - Tibatine. — (Cf. LIV *a* et *b*). Diamino-4,4'-diphénylsulfone-digalactoside

Cette sulfone, très active sur les septicémies streptococciques (486) (658), quoique inférieure expérimentalement à la sulfone-mère (29), n'a pas, semble-t-il, fait l'objet d'études spéciales dans la lèpre (XXXI, p. 281). L'étude toxicologique de ce dérivé a été faite chez le lapin, la souris et le rat, par Beauvillain et Laumonier (52).

6. - Avlosulfon E.O.S. — Diéthyl-4,4'-diaminodiphénylsulfone-disulfonate de sodium (Equivalence en D.D.S. : 50 p. 100).

Synonymes et noms déposés : Avlosulfon E.O.S. (Avlon), M 2196, Badulon (XVIII).

Cette sulfone est connue depuis les travaux de Rose publiés en 1942 (721). Francis et Spinks (376) ont étudié son activité bactériostatique et sa transformation en D.D.S. *in vitro* et *in vivo*.

Préconisée par Mungavin (637) et essayée dans la lèpre par Touzin et Merlan (836), cette sulfone soluble est injectée trois fois par semaine dans le muscle à la dose de 800 mg. Les résultats thérapeutiques seraient au moins équivalents à ceux de la D.D.S. (202). Plusieurs études ont été publiées sur la sulfonémie et la sulfonurie des malades traités par le M 2196 (597) (332) (775).

D'autres études cliniques ont été faites, avec cette sulfone, par Davey (196) (197), par Davison (202) ; le nombre d'injections limite l'extension de cette thérapeutique.

« Avlosulfon E.O.S. » ne doit pas être confondue avec « Avlosulfon » ou D.D.S. des Laboratoires Avlon (868).

7. - 4,4'-DIHYDRAZINODIPHÉNYLSULFONE.

Ce dérivé, préparé par Sah (740), a été essayé dans la lèpre avec de bons résultats, semble-t-il, par Yoshie *et al.* (885), à la dose extrêmement faible de 30 à 50 mg par jour (sept malades) ; les bacilles du mucus nasal et des lésions cutanées diminuaient en nombre et même disparaissaient en trois à quatre mois.

Cette sulfone, de même que la 4,4'-diazodiphénylsulfone (741) (744), est active *in vitro* et *in vivo* sur le bacille tuberculeux. Febvre (263) assimile les composés de ce type aux sulfamidés colorants (ex. Rubiazol), la chaîne — N = N — pouvant donner naissance au composé — NH — NH — dont la formule se rapproche de celle de l'isoniazide.

8. - Chaulfone. — Bis (dihydrochaulmoogroyl)-4,4'-diaminodiphénylsulfone (Equivalence en D.D.S. : 32 p. 100).

Synonymes et noms déposés : Chaulmosulfone, Chaulfone.

Homologue : Hydnosulfone.

Ce dérivé unit dans la même molécule les acides gras de la série chaulmoogrique et la sulfone-mère. Dans la série des sulfamides et des sulfones, Deliwala *et al.* (204) ont synthétisé un certain nombre de composés liposolubles, parmi lesquels l'amide de l'acide hydnocarpique (Hydnosulfone). La Chaulfone (Lab. Chambon) est l'amide obtenue à partir de la D.D.S. et des acides gras cyclopenténiques hydrogénés (508). D'autres dérivés de la D.D.S. et de l'acide chaulmoogrique ont été préparés par Montanez del Omo et Vasquez Pernas (614). Plusieurs études pharmacologiques et cliniques ont été faites, tant sur l'Hydnosulfone (217) (218) (103) que sur la Chaulfone (508) (678). Spécialement conseillée par Gaté et Rousset (388) (389) (390) (385) pour sa bonne tolérance et son activité, la Chaulfone injectable présente néanmoins des risques d'abcédation (514) (217) ; Dharmendra et K. R. Chatterjee préfèrent, pour l'Hydnosulfone, la voie orale (150 à 200 mg par jour).

9. - Di-Atox (J 51)
et Azocolorants.

En 1950, P. P. T. Sah (741) mettait en doute l'hypothèse selon laquelle, dans certains dérivés du type Prontosil, l'activité chimiothérapique est attribuée exclusivement à la libération *in vivo* de produits de décomposition (la sulfanilamide pour l'exemple cité). Préparant une série d'azocolorants dérivés de la sulfone-mère (744), l'auteur obtenait, avec Oneto, plusieurs dérivés très actifs contre Mycobacterium tuberculosis.

Parmi ces colorants, un seul a été largement essayé dans la lèpre, c'est le :

Diphénylsulfone-4,4'-bisazo-p.isopropylmétacrésol, et son dérivé diargentique.

(Equivalence en D.D.S. : 44 p. 100 pour le dérivé thymolé ;
» : 32 p. 100 pour le dérivé thymolé argentique.)

Synonymes et noms déposés : Di-Atox, Di-Atox argentique, Sulfone D, Sulfone D A, Sulfone bisazoïque thymolée (non argentique et argentique), Sulfone J 51, Timosulfon (177).

Le mélange des dérivés, argentique et non argentique, à poids égaux, a été commercialisé. Tzanck, Basset et Salomon (843) (844) (845) (47) (48) ont essayé la sulfone J 51 dans le traitement de la lèpre et l'ont jugée atoxique. Ce dérivé libère très peu de sulfone-mère dans l'organisme des rongeurs (Rist *et al.* : 713) ; on en a conclu qu'il agissait par sa molécule propre (183) (184) (47). Mais, dans l'organisme humain, la proportion de D.D.S. libérée serait du même ordre que pour les autres sulfones (333) (334). Une partie importante de la sulfone thymolée serait fixée à l'état de colorant sur les éléments figurés du sang (Cotereau) ; Rist *et al.* pensent qu'elle est transportée vers les lésions par les histiocytes.

Ayant une activité incertaine dans la tuberculose expérimentale (713) (848) (849), cette sulfone a été diversement appréciée dans le traitement de la lèpre (48) (465) (177) (275) (730) (262) (850). Chaussinand et N. Bourcart (143) ont signalé une rechute grave chez un lépromateux, deux années après l'arrêt du traitement ; ce malade avait reçu de la sulfone J 51 pendant six ans. Dès 1952, le J 51 n'était plus utilisé au Pavillon de Malte et, d'après Riou, Rist disait que ce dérivé était détoxifié au point d'être inactif. Néanmoins, la sulfone thymolée argentique retarderait la résistance à la streptomycine (864).

Une autre sulfone azoïque, la p,p'-di (4-hydroxy-5-isopropyl-2-tolylazo) phénylsulfone a donné à Stern (811) des résultats satisfaisants dans le traitement de la lèpre.

10. - Sulfones dialcoylées.

Au cours de ces dix dernières années, la recherche de dérivés à absorption lente, ne libérant que de petites quantités de sulfone-mère, a conduit M^me^ de Lestrange, Boyer *et al.* (537) a expérimenter des sulfones dialcoylées. Ces auteurs ont essayé notamment les dérivés préparés par Heymann et Fieser (447) : sulfones N-diméthylée, N-diéthylée, N-diisopropylée. La plus intéressante d'entre elles serait la sulfone N-diisopropylée (80).

On a pu constater que ce type de sulfone ne libérait pas de sulfone-mère après action prolongée d'un acide (80) (303). Toutefois, la sulfone-mère serait partiellement libérée dans l'organisme humain (303).

Floch *et al.* (297) (298) (306) (307) ont essayé d'établir une « posologie-retard », par voie buccale, d'un mélange de sulfone-mère et de sulfone diisopropylée. Les renseignements que l'on possède actuellement sur les sulfones de ce type sont encore trop fragmentaires pour qu'il soit possible de se prononcer sur leur activité.

b) Sulfones N-monosubstituées

« En conservant à la sulfone une fonction amine, on lui conserve une activité directe ne nécessitant aucune décomposition ; en bloquant l'autre fonction, on peut modifier le comportement pharmacodynamique de la sulfone (828) » ; ce principe a conduit à l'essai d'un certain nombre de sulfones N-monosubstituées.

1. - Hydroxyéthylsulfone. — 4-hydroxyéthylamino-4'-aminophényl-sulfone (Equivalence en D.D.S. : 85 p. 100).

Synonymes et noms déposés : H.E.S., 1087 MM.

Etudiée par M. I. Smith *et al.* (791), par Cottet, Rist *et al.* (XXXI), cette sulfone serait dix fois moins toxique que la D.D.S. tout en n'étant que deux fois moins active. Smith (13) a montré qu'elle n'était pas métabolisée en D.D.S., mais en dérivé glycine ($-CH_2-COOH$) de la D.D.S., appelé encore Sulfone-Cilag. Il ne serait donc pas nécessaire que les deux fonctions fussent libres pour que la molécule présentât des propriétés antibactériennes.

Une étude faite par Floch et Lecuiller chez le lépreux a montré l'activité du 1087 MM (287) (335), qui toutefois n'empêche pas les réactions lépreuses. Cochrane (XXVI *b*) considère l'hydroxyéthylsulfone comme inférieure à la D.D.S.

Une étude comparée de plusieurs sulfones comprenant, entre autres, le 1087 MM, a été faite par Chang, Wolcott et Doull (133).

2. - Sulfone Cilag. — 4-carboxyméthylamino-4'-aminodiphénylsulfone.

Synonymes et noms déposés : Ciloprine, Sulfone Cilag.

Ce dérivé, préparé par action de l'acide monochloracétique sur la sulfone-mère (153) (LXXXI *e*), a été essayé dans la tuberculose, animale et humaine, en 1946 (265) (889) (2). La thèse de Boyer, soutenue en 1951 (77), comporte une étude de son activité *in vitro*.

Employée dans le traitement de la lèpre sous forme injectable par Ramanujam (690) et sous forme de comprimés par Browne (92), la Sulfone Cilag a été accueillie favorablement ; toutefois les réactions qu'elle provoque seraient assez sévères. Cochrane (XXVI *b*) la trouve aussi efficace que la D.D.S.

3. - Exosulfonyl. — 4-succinylamino-4'aminophénylsulfone.

Synonymes et noms déposés : 1.500 F, Succinylsulfone.

Selon Fourneau et Trefouel (367) cette sulfone est préparée par action de l'anhydride succinique sur la sulfone-mère en solution acétonique (LXXXI *e*). D'autres procédés de synthèse ont été proposés (251) (604). Dès 1940, Trefouel, Nitti, Rist et leurs collaborateurs (XXXI) ont entrepris sur le 1.500 F une étude expérimentale qui fut complétée en 1949 par Boyer, N. Rist et M. Saviard (77) (79).

Floch *et al.*, à Cayenne, ont employé contre la lèpre le 1.500 F par les voies buccale et parentérale, ou encore *in situ* dans le traitement des névrites. Cette sulfone agirait directement par sa molécule (311) (312) (313) (314) (315) (316) (317) (322) (332) (338) (339) (340) (342) (345) (350) (351) (364).

4. - Sulfones monoalcoylées.

Les sulfones de ce type ont paru intéressantes *a priori*, parce qu'elles résistent à l'hydrolyse (770). Parmi les sulfones monoalcoylées préparées par M. J. Smith (786) et par Jackson (470), M^me^ de Lestrange et ses collaborateurs (537) ont sélectionné les dérivés monoisopropylé et monoéthylé qui, en libérant lentement la sulfone-mère *in vivo*, peuvent agir comme sulfones-retard. De leur côté, aux Indes, Gupta *et al.* ont expérimenté sur la tuberculose animale les dérivés monoéthylé (SN 44) et monoisobutylé (SN 47) (414) (415) (420) (416) (417) (419) (418). L'étude du métabolisme du SN 44, faite par Khosla, Nitya Anand *et al.* (494) (652) (653), a montré que le dérivé monoéthylé était absorbé rapidement ; on le retrouve en grande partie inchangé, une petite fraction étant désalcoylée.

Les sulfones *monoisopropylée* et *monoéthylée* ont été essayées par Floch *et al.*, par voie buccale et intramusculaire, associées ou non à la D.D.S. La sulfone monoisopropylée serait bien tolérée et aurait, dans la lèpre, une activité comparable à celle de la D.D.S. (298) (303) (304) (305) (325) (359).

Les sulfones monoalcoylées, qui conservent un groupe aminé libre, paraissent plus intéressantes que les dérivés dialcoylés correspondants. Il est aussi à souligner que, dans cette série, la 4-amino-4'diéthylaminopropylaminodiphénylsulfone a une activité presque exclusivement cardiaque (Morette : LIV *b*).

c) Sulfones substituées sur le noyau

1. - Bis (2-Hydroxy)-4,4'-D.D.S.

La recherche d'analogues structuraux de l'acide paraaminosalicylique a conduit à la synthèse de la 2,2'-dihydroxy-4,4'-diaminodiphénylsulfone (484) (6) (69). D'autres dérivés nucléaires de la D.D.S. ont été préparés, entre autres la 2,2'-diéthoxy-D.D.S. (552) (553). La 2,2'-dihydroxy-4,4'-D.D.S. possède une activité antituberculeuse supérieure à celle de la D.D.S. (552) (252) ; l'étude pharmacologique de cette sulfone, s'étant montrée satisfaisante (221), a été suivie d'essais dans la lèpre (219). Mais la synthèse difficile de ce composé, son prix de revient élevé, et son activité antilépreuse inconstante, l'ont fait écarter de la thérapeutique.

2. - Sulfones sulfamidées.

Promacetin (Parke & Davis). — Sel de sodium de la 2-N-acétylsulfamyl-4,4'-diaminodiphénylsulfone.

Synonymes et noms déposés : Acetosulfone, Disulfone.

Cette sulfone sulfamidée, synthétisée par Banks *et al.* (665) fut étudiée dans la lèpre par Johansen *et al.* (478). Floch et ses collaborateurs (288) (289) (355) (356) reprochent à ce produit d'être excrété dans la proportion de 75 p. 100 par les fèces lorsqu'il est absorbé *per os*. Selon S.H. Ross et Gemar (725), la Promacetin est inaltérée dans l'organisme et agirait par sa molécule propre (Sweet : 13). L'absence de libération de sulfone-mère expliquerait sa faible toxicité (Winter : 878).

Propiosulfone. — Sel de sodium de la 2-N-propionylsulfamyl-4-4'-diaminodiphénylsulfone.

Cette sulfone sulfamidée, qui est l'homologue supérieur de la Promacetin, a été recommandée dans la lèpre par Herrera (443) (444). Ce dérivé serait bien absorbé par voie digestive (Herrera - Sallent [446]).

B. — SULFONES ASYMETRIQUES

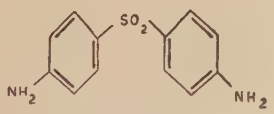
Une seule sulfone asymétrique a été étudiée dans la lèpre, c'est le *Promizole*, qui se rattache également au groupe des thiourées substituées (voir ce chapitre).

C. — D.D.S. (SULFONE-MERE)

— Di (amino-4-phényl) sulfone ;

— 4,4'-diaminodiphénylsulfone ;

— $C_{12}H_{12}N_2O_2S = 248{,}3$.



Sulfone-mère

Synonymes et noms déposés : Diaphénylsulfone, D.D.S., D.A.D.P.S., Dapsone, 1358 F, G 38 (538), Sulfone-mère, Disulone, Avlosulfon (868), Dumitone (Ital.) (59 *bis*), Diphone, Novophone, Sulfadione, Croysulfone (Ind.) (222) (214).

1. — Synthèse

Préparée pour la première fois par Fromm et Wittmann en 1908 la D.D.S. peut être synthétisée selon plusieurs procédés :

— A partir du *parachloronitrobenzène*, du soufre et du sulfure de sodium ; oxydation chromique du dinitro-diphényl-sulfure obtenu, suivie d'une réduction par le chlorure stanneux (379) (LXXXI *e*) (87) (88) ;

— A partir du *chlorobenzène* traité par l'acide sulfurique, et action de l'ammoniac sur la 4,4'-dichlorodiphénylsulfone formée (847) (447) (157) (62) ;

— A partir du *phénylacétamide* traité par le chlorure de thionyle (+ $AlCl_3$) oxydation chromique du sulfoxyde en sulfone, puis hydrolyse acide (813).

Il existe aussi d'autres procédés de synthèse de la D.D.S. ; certains d'entre eux ont été résumés par J. et T. TREFOUEL (LXXXI *e*) (f).

La production de la sulfone-mère à l'échelle industrielle a été très développée à partir de 1949 (63) (67).

2. — Caractères physico-chimiques

Les cristaux de D.D.S. sont incolores, inodores, presque insolubles dans l'eau (1 pour 10.000), solubles dans l'éthanol, le méthanol, très solubles dans l'acétone, peu solubles dans les huiles et solvants non oxygénés. La solubilité dans l'eau est liée à l'acidité du milieu.

Mis en présence d'eau les cristaux de D.D.S. sont difficilement mouillés. Au cours de la pulvérisation, la D.D.S., comme la sulfanilamide, se charge d'électricité (772).

Le point de fusion du produit commercial peut varier de 174° à 179° (LIV *b*) (87) (847). Selon BUTT (106), la D.D.S. extrêmement pure existerait sous deux formes fondant respectivement à 178°,5 et à 180°,5 ; le British Pharmaceutical Codex, édition 1959, (88) admet ces deux formes.

La sulfone-mère est une base très faible, son groupement sulfonyle ayant une influence acidifiante (XXXI). ALLEN *et al.* ont trouvé, pour la D.D.S., un pK_a de 2,28 en solution hydroalcoolique (5).

Le problème de la constitution physico-chimique de la D.D.S., auquel est lié celui de son activité, a été discuté (XXXI) (XIV). L'étude de l'absorption de la D.D.S. et de ses dérivés dans l'ultra-violet et dans l'infra-rouge (264) (77) (40) (499) (582) (851) (460) a permis d'éclaircir certains points concernant la structure de ces composés (72) : la présence de la double liaison dans le groupe sulfonyle est mise en doute ; une *mésomérie* due à ce groupe s'ajoute à la mésomérie habituelle du noyau aromatique « de façon qu'à la molécule de sulfone-mère contribuent plusieurs dizaines de formes de constitutions différentes (XXXI) », parmi lesquelles des formes excitées quinoïdes (433) (206). L'existence d'un grand nombre de formes résonnantes de cette molécule serait la cause d'une tendance à la conjugaison importante, supérieure à celle des sulfamides (671). Une monosubstitution, sur un groupement aminé, ne modifie pas sensiblement ces propriétés, alors que la tendance à la mésomérie est nettement diminuée par une disubstitution (XXXI). Ainsi explique-t-on, tout au moins en partie, que l'activité bactériostatique soit limitée aux formes aminées en position *para* et aux dérivés monosubstitués.

Les mesures du parachor de différentes sulfones ont fait conclure à la présence de liaisons semipolaires dans le groupement sulfonyle (XXXI) ; selon ARNDT et EISTERT (26), l'énolisation de ce groupement serait impossible.

Les caractères physico-chimiques des sulfones sont moins bien connus que ceux des sulfamides et, le plus souvent, ces deux types de composés,

---

(f) 102, 717, 276, 148, 757, 456, 398, 372, 815, 866, 457, 687, 736, 737, 746, 100, 11, 151, 461, 626, 688, 583.

chimiquement voisins, sont considérés comme ayant *a priori* des propriétés voisines. Il n'existe, semble-t-il aucune étude spéciale sur les relations entre l'activité pharmacodynamique des sulfones et l'ensemble de leurs propriétés physico-chimiques (g) ; à la somme de ces caractères est vraisemblablement liée la haute activité antibactérienne de ces composés. QUEVAUVILLER a fait une étude physico-chimique sur la quinine qui, dans cet ordre d'idée, pourrait être prise comme modèle (682) (683) (684).

Il semble opportun, toutefois, de citer ici les travaux de CYMERMAN-CRAIG *et al.* (190) sur les composés antituberculeux : ces auteurs ont montré, en étudiant un grand nombre d'amines aromatiques, que l'activité antimicrobienne de celles-ci était proportionnelle à l'*encombrement moléculaire* et aux *forces de Van der Waals*, mais qu'elle n'était pas en rapport avec le coefficient de partage huile/eau. En ce qui concerne les bases possédant la structure diphényle, ce qui n'est pas le cas de la D.D.S., ces auteurs ont montré qu'elles ne possédaient une action tuberculostatique qu'à condition d'avoir un $pK_a \geqq 8$ et un *coefficient de partage* huile/eau $\geqq 0{,}2$. Quant aux bases hétérocycliques antituberculeuses, leur transfert de la phase aqueuse à la phase lipidique aurait une grande importance dans leur activité (190). Cependant, les tentatives portant sur l'accroissement de la liposolubilité, dans le groupe des sulfamides par exemple (sulfamides alcoylés à longue chaîne), n'ont pas abouti à des corps doués de propriétés bactériostatiques intéressantes (GANSSER : XLI).

Il semble difficile de faire intervenir, dans l'activité de la sulfone-mère, son coefficient de partage huile/eau, car cette substance est à peu près aussi insoluble dans l'une et l'autre de ces phases ; en revanche, la D.D.S. est beaucoup plus soluble dans les cétones, les alcools. La masse des bacilles qui se trouvent dans un organisme lépreux est infime par rapport aux lipides totaux du même organisme. Le bacille lépreux n'est d'ailleurs pas composé uniquement de lipides ; il contient d'autres substances, notamment des polysaccharides. D'autres facteurs tels que le pH interviennent dans le partage ; la répartition d'un corps chimique dans les tissus, ne serait-ce qu'en fonction de sa solubilité, est soumis à des influences complexes.

Pour COTTET *et al.* (XXI) le *degré de dissociation* des sulfones ne serait pas en relation avec leur pouvoir bactériostatique. Mais il pourrait être un facteur important dans l'absorption gastro-intestinale de ces composés (89). D'autres propriétés inhérentes à la structure moléculaire de l'agent : encombrement, planéité, polarité, phénomènes de surface (704), vitesse de passage à travers une membrane, etc... peuvent intervenir dans l'activité (207). Le remplacement stérique (exemple : antagonisme sulfone-P.A.B.) implique des structures moléculaires analogues.

Les travaux de PODDAR et CHATTERJEE ont montré que la D.D.S. marquée était fixée électivement par les tissus lépreux ; l'interprétation de ce fait peut faire intervenir, entre autres, des phénomènes d'adsorption : en effet les composés les moins solubles sont généralement le plus facilement adsorbés. Cette affinité particulière de la sulfone-mère pour les tissus atteints, si elle est confirmée, nécessite des conditions

(g) Voir également § « Mode d'action de la D.D.S. » et le chapitre : « Propriétés physico-chimiques et activité thérapeutique ».

physico-chimiques favorables au niveau des récepteurs situés dans ces tissus (207).

3. — Critères de pureté de la D.D.S.

IDENTIFICATION ET DOSAGE DES SULFONES DANS LES PRODUITS PHARMACEUTIQUES.

Conforme aux conditions du British Pharmaceutical Codex (Suppl. 1952 : 87) et aux normes U.C.L.A.F. (847), la D.D.S. doit avoir un titre supérieur à 99 p. 100, contenir moins de 1 p. 100 d'humidité, moins de 0,1 p. 100 de cendres ; une certaine tolérance est admise pour les chlorures (0,01 - 0,02 p. 100), le fer (50 p.p.m.), l'arsenic (5 - 10 p.p.m.), les métaux lourds (10 - 20 p.p.m.). La solution de D.D.S. à 10 p. 100 dans HCl N doit avoir une coloration inférieure à celle d'une solution d'iode N/4000. Une note technique récente « Pro Pharmacopœa » prévoit d'autres essais, notamment la détermination du pH et la recherche des sulfates (679).

La D.D.S. peut être identifiée par diazo-copulation avec le β-naphtol (coloration rouge), par condensation avec le réactif d'EHRLICH (précipité rouge orangé fluorescent) (847), par l'action du formol en milieu sulfurique qui produit un précipité blanc (679), ou encore par formation d'un dérivé glycuronique coloré (467). Certaines sulfones peuvent être identifiées par le réactif de ROUX, comme les sulfamides (855) (856) (87). Des réactions chimiques servent à différencier la D.D.S. de la Diasone (769). La chromatographie sur papier permet à la fois d'identifier le produit et de contrôler son degré de pureté (472).

La D.D.S. peut encore être caractérisée par la formation de 4,4'-dihydroxydiphénylsulfone (P.F. = 246°) (87), ou de 4,4'-diacétylaminodiphénylsulfone (P.F. voisin de 295°) (679).

Le dosage de la 4,4'-D.D.S. s'effectue sur une prise d'environ 250 mg, par diazotation à froid au moyen d'une solution titrée de nitrite de sodium et d'un indicateur de fin de réaction : mixture amido-iodurée ou, mieux, solution aqueuse d'acriflavine qui vire du jaune au violet en milieu chlorhydrique (847). Le terme de la réaction peut être également déterminé par électrométrie (88). La réaction de diazotation a lieu sur les deux groupements aminés libres.

RICHTER (702) a proposé une méthode de dosage applicable à plusieurs arylamines substituées, et notamment à la Rodilone et à la Tibatine : hydrolyse chlorhydrique à chaud sous réfrigérant, suivie d'une diazotation et d'une copulation avec le thymol en milieu alcalin ; le dosage est colorimétrique et se pratique sur des prises d'essai de 1 à 100 mg.

La méthode bromométrique, appliquée au dosage des sulfamides (*J. O.* R. F., 24 janvier 1947, p. 976-979), est utilisable, tout au moins pour la Rodilone (*J. pharm. Belg.*, 1947, 2, 150).

Les formes médicamenteuses de la D.D.S. les plus en usage sont les comprimés et les suspensions (g *bis*) :

(g *bis*) Les comprimés sont généralement dosés à 40 mg ou à 100 mg de D.D.S., additionnée de protoxalate de fer.

Les suspensions de D.D.S. sont généralement dosées à 25 p. 100, en milieu huileux ou en milieu aqueux (voir annexes VI et VII).

— *Comprimés :* la technique B.P.C. (87, p. 131) consiste à dissoudre la D.D.S. des comprimés, en milieu chlorhydrique, et à la doser directement, par diazotation. Dans un milieu complexe, on peut mettre à profit la solubilité de la D.D.S., dans l'acétone par exemple.

— *Suspensions :* la technique B.P.C. (87, p. 111, 112) est applicable aux suspensions huileuses : une prise d'essai est additionnée de chloroforme, et la D.D.S., sous l'action de l'acide chlorhydrique, est extraite en phase aqueuse ; le dosage se fait par diazotation. Sur une autre prise d'essai la D.D.S. peut être identifiée par des réactions chimiques et par son point de fusion.

La technique employée à l'Institut Marchoux pour le contrôle de la fabrication consiste à extraire l'excipient huileux par l'éther de pétrole dans un tube à centrifuger ; la D.D.S., pratiquement insoluble dans ce solvant, est dosée par pesée du résidu.

Dans les suspensions aqueuses il est possible, semble-t-il, de doser directement la D.D.S. par diazotation après acidification du milieu.

Le problème du dosage des *sulfones disubstituées* dans les produits pharmaceutiques est complexe : ceux-ci contiennent en effet une certaine proportion du dérivé monosubstitué et de sulfone-mère qui peuvent être mis en évidence par le spectre U.V. (227). Les dosages chimiques avant et après hydrolyse fournissent des résultats erronés ; ainsi, après la diazo-copulation, la Promin non hydrolysée donne une coloration équivalente à 65 p. 100 de celle que peut fournir une quantité égale de D.D.S. (858). On peut mettre à profit la solubilité de la D.D.S. dans la méthylisobutylcétone, ou dans l'acétate d'éthyle (13). Mais la méthode de choix est certainement la séparation chromatographique ; ce procédé peut servir aussi à déterminer le degré de pureté des sulfones monosubstituées qui, en principe, sont stables (XXI).

Le dosage microbiologique ne semble pas être entré dans la pratique courante ; et pourtant on sait que, sur le bacille tuberculeux, la sulfone-mère a un pouvoir inhibiteur dix fois supérieur à celui de la Sulphetrone (227) ; sur le streptocoque hémolytique les différences d'inhibition sont beaucoup plus importantes (77), et le dosage microbiologique est le seul qui rende compte réellement de l'activité antibactérienne.

Comme les sulfones substituées peuvent contenir une « certaine proportion » de sulfone-mère, le problème des conditions techniques se pose. Il est en effet probable qu'avec des procédés de préparation et de purification différents les produits commerciaux, sous la même dénomination chimique, ne seront pas toujours identiques. Les laboratoires où sont synthétisées les sulfones sont de plus en plus nombreux. Des léprologues ont ainsi pu comparer l'activité des sulfones américaines et des sulfones françaises (312) (622) ; il existe aussi des sulfones espagnoles : Tolena, Jansulfon (404), des sulfones indiennes : Novotrone (Sulphetrone), Diphone (D.D.S.) (212), des sulfones italiennes (59 *bis*), etc...

4. — **Propriétés antibactériennes** (h)

La découverte de l'activité antimicrobienne (streptocoque) de la

(h) Voir principalement : Cottet, Rist et al. (XXI) : « Pharmacodynamie des sulfones », et J. et T. Trefouel (LXXXI *e*) : « Tuberculose et lèpre ».

sulfone-mère remonte à 1937 (109) (369). Tandis que les essais se poursuivaient sur le gonocoque avec la Rodilone, N. Rist démontrait en 1939 (706) (711) l'activité de la sulfone-mère sur la tuberculose expérimentale. Ceci fut le point de départ de toute une série de travaux ayant trait à l'activité des composés soufrés et aminés sur les bacilles acido-résistants.

A des concentrations plus ou moins élevées, la sulfone-mère possède, *in vitro* et *in vivo*, un spectre d'activité assez étendu : son action inhibitrice s'exerce sur des cocci Gram + [Streptococcus, Staphylococcus (637) (580) (29)], des cocci Gram — (Neisseria), des bacilles Gram + (Clostridium, Corynebacterium), des bacilles Gram — (Hemophilus, Escherichia, Klebsiella, Pseudomonas) (847), les bacilles tuberculeux humain, bovin et aviaire (711) (788) (816), le bacille du smegma (459), Mycobacterium phlei et Mycobacterium ranæ (644), Myc. fortuitum et Myc. microti (488 *bis*), Mycobacterium lepræmurium et Mycobacterium lepræ (voir plus loin), Mycobacterium Marianum (129 *bis*), les toxoplasmes (XXXI), certains Actinomycètes (Nocardia, Streptomyces : 407, 425, 577). *In vitro* le bacille aviaire est sensible à des concentrations de 1 à 2 μg de D.D.S. par ml, alors que le développement du bacille humain (souche $H_{37}Rv$) n'est inhibé qu'en présence de quantités de D.D.S. environ trente fois plus élevées (XXXI) (27) (468) (747). Parmi les nombreux travaux relatifs au traitement de la tuberculose du cobaye à bacilles humains par la sulfone-mère et ses dérivés, ceux de Feldman, Hinshaw et Moses tiennent une place importante (XXXI) (XIV) (LXXXI *e*) (847) (268). La D.D.S. aurait aussi une activité sur la croissance de certains tissus végétaux et animaux (777).

Plusieurs études ont été faites sur l'activité des sulfones dans la tuberculose, et notamment sur les mycobactéries cultivables résistant à d'autres antibiotiques (XIV) (XXI) (XXXI) (LIV *b*) (LXXXI *e*) (747) ; pendant un temps, ces composés servirent au traitement associé de la tuberculose humaine, mais furent rapidement supplantés par d'autres agents plus actifs, l'isoniazide en particulier.

Sur Mycobacterium tuberculosis l'activité des sulfones substituées est généralement plus faible que celle de la D.D.S. ; cependant, l'une d'elles fait exception à la règle, c'est le dérivé 2,2'-dihydroxy de la D.D.S., deux fois plus actif que la sulfone-mère (553). Parmi les isomères de position de la sulfone-mère, seul le composé aminé en *para* présente des propriétés antibactériennes (36) ; le sulfoxyde correspondant à la D.D.S. est actif, et le sulfure presque inactif. Certaines molécules, dont la structure se rapproche de celle des sulfones, montrent aussi une activité.

La croissance du bacille lépreux ne peut être observée expérimentalement. Cependant, chez l'homme, le bacille de Hansen paraît très sensible à l'action de la D.D.S. : il semble en effet qu'une concentration sanguine de 1 μg de D.D.S. par ml soit active dans la lèpre humaine. La sulfone-mère, rejetée à ses débuts en raison de sa toxicité, transformée ensuite par les chimistes, est réapparue sous sa forme primitive. L'expérience a montré qu'à très faibles doses elle était susceptible d'arrêter le développement de la lèpre et que son action spécifique s'exerçait davantage sur le bacille de Hansen que sur le bacille de Koch.

5. — Substances antagonistes

Les peptones sont antisulfamides, mais aussi antisulfones (651). La

D.D.S. peut d'ailleurs être rattachée à la sulfanilamide par duplication de cette dernière (535). Comme la sulfanilamide, elle est neutralisée par l'acide paraaminobenzoïque (P.A.B.). Le P.A.B. a une action anti-sulfone et antisulfoxyde manifeste *in vitro* et *in vivo* (540) (541) ; il inhibe aussi l'action de la D.D.S. sur plusieurs champignons (171). Les travaux de Levaditi et Péault sur l'action du P.A.B. ont été confirmés (504) (474) (81) : une molécule de P.A.B. suffirait à neutraliser quarante molécules de sulfone. Cette inhibition serait réversible en présence de P.A.B. (231), alors que l'inhibition par la p.p'-dihydroxydiphénylsulfone ne le serait pas. Di Marco *et al.* n'attribuent au P.A.B. qu'une inhibition partielle de l'activité antibactérienne (227).

En étudiant l'action de la D.D.S. sur une phosphorylase, Nakamura découvre aussi un *léger* antagonisme du P.A.B. (640). Certaines sulfones qui ne dérivent pas de la sulfone-mère, les sulfones dihétérocycliques, par exemple, ne sont pas neutralisées par le P.A.B. (XXXI).

In vitro l'action de la D.D.S. n'est pas neutralisée par l'addition de sérum au milieu de culture (233).

6. — Accoutumance, résistance

Les traitements antilépreux, qui s'étendent sur plusieurs années, pouvaient être *a priori* favorables au développement d'une chimiorésistance (286). L'accoutumance aux sulfones n'a été étudiée ni *in vitro* ni *in vivo* (XXXI). Le bacille lépreux semble ne pas s'accoutumer aux sulfones, si l'on considère l'activité importante de celles-ci, même après plusieurs années de traitement. Cette propriété différencie assez nettement les sulfones des autres antilépreux (Tb I par exemple).

Les souches de Mycobacterium tuberculosis résistant au P.A.S. montreraient une résistance croisée avec la D.D.S. (228). H. W. Smith (782) a isolé des souches de bacille de Johne résistant à la D.D.S. Mais l'association de sulfone au P.A.S. ou à la streptomycine abaisse les risques de résistance à ces antibiotiques (59) (716) (853). Selon les expérimentateurs, les conclusions concernant la résistance des germes aux sulfones diffèrent quelque peu (228) (853) (750).

Pour Hadler et Ziti (423), le bacille de Stéfansky ne semble pas acquérir de résistance aux sulfones. La résistance du bacille de Hansen est plus discutée. On pense qu'il existe des cas de lèpre résistant aux sulfones (799 *bis*) (884) ; mais ceux-ci sont rares et l'on n'est pas absolument sûr qu'il s'agisse d'une résistance du germe lui-même. Selon Floch (299), ce serait l'emploi de doses insuffisantes de sulfones qui conduirait à la résistance du germe ; ceci est possible, mais encore faudrait-il qu'une étude sérieuse eût été faite sur des lépreux insuffisamment traités pour l'affirmer. Les lèpres tuberculoïdes résistent beaucoup mieux à la sulfonothérapie que les lèpres lépromateuses ; mais, là encore, il serait téméraire de dire qu'il s'agit d'une résistance du germe, celui-ci étant rare dans les formes dites bénignes.

7. — Potentialisation — (i)

Une synergie expérimentale contre différents germes peut être

(i) Voir aussi chapitre « Médicaments associés ».

observée en associant : streptomycine et sulfones, pénicilline et sulfones, sulfamides et sulfones (374) (76) (606) (485).

Sur le bacille de Stéfansky, Chang constate que les meilleurs résultats sont obtenus en associant streptomycine, I.N.H. et D.D.S. (132). En revanche, dans la lèpre humaine, l'association I.N.H.-sulfones ne semble pas supérieure aux sulfones seules (518) (627) (481). Dans la lèpre, l'association dihydrostreptomycine-D.D.S. en injections intradermiques donne les mêmes résultats que la sulfone seule (279) ; en traitement général, l'association de ces deux corps ne présente pas d'intérêt particulier (518).

On a préconisé l'association de sulfones entre elles : les activités s'additionneraient sans entraîner un accroissement de la toxicité (XXXI).

Il a été dit que l'association sulfones-Tb I ne présentait aucun avantage, voire même que le Tb I était antagoniste des sulfones (i) (201) ; il semble cependant que l'association Tb I-D.D.S.-chaulmoogra, à très faibles doses, entraîne une activité antilépreuse accrue, supérieure à celle de chacun des médicaments pris isolément (i) (516) (523) (510).

8. — Répartition dans les tissus

Alors que la Diasone est absorbée dans la proportion de 54 p. 100, la Sulphetrone dans la proportion de 15 p. 100 seulement, la sulfone-mère, au contraire est, par voie buccale, absorbée dans la proportion de 95 p. 100 au niveau de l'intestin grêle (Smith : 785). Cette absorption est rapide, selon Dharmendra, Chatterjee et Bose (220) qui trouvent une sulfonémie appréciable cinq minutes seulement après une prise de D.D.S. Après administration orale, la concentration sanguine la plus élevée est atteinte en trois à huit heures (220) (466).

Les sulfones ont tendance à être retenues dans la peau (341), le muscle, et spécialement dans le foie et les reins (375) (341) (248) ; ce stockage se prolonge pendant quelques semaines après la dernière dose reçue (724) (220) (520). On n'observe pas de fixation sur le cerveau (652) (94). Une faible partie des sulfones est retrouvée dans le liquide céphalo-rachidien (94) (660) ; mais la D.D.S. passe dans le liquide céphalo-rachidien moins facilement que les sulfamides et Trabuchi (837) tire de cette constatation un test d'intégrité de la barrière méningée.

Par la méthode chimique, S. H. Ross n'observe que de légères différences de concentration en sulfone entre les tissus sains et les tissus atteints par la lèpre. Pour Francis (375), cette concentration est du même ordre que la concentration sanguine. Mais, en étudiant par autoradiographie la localisation de la D.D.S. marquée, Poddar et Chatterjee ont trouvé une concentration parfois dix fois plus élevée dans les tissus lépreux que dans les tissus sains (135) (136). Ces auteurs ont observé une accumulation au niveau des nerfs, des follicules pileux, des glandes sudoripares, des vaisseaux sanguins ainsi que dans certaines cellules, les histiocytes en particulier (675) (137). L'étude du métabolisme de la D.D.S. marquée par ^{35}S, que Saraiya *et al.* ont proposée en 1955 (749), est d'un grand intérêt ; dans cette méthode c'est le soufre radioactif qui sert à localiser la D.D.S., alors que dans la méthode chimique c'est une amine aromatique qui est dosée. La contradiction apparente entre les conclusions apportées par ces deux méthodes peut résulter de la présence, dans les tissus lépreux, d'une forme métabolisée de la D.D.S.

La sulfone-mère peut être décelée dans le lait des animaux traités (373). Chez les nourrices, elle s'élimine en partie par le lait (835) ; elle est présente également dans l'urine des nourrissons (238) (562).

La sulfone-mère apparaît très rapidement dans les urines et une dose de 150 mg absorbée *per os* s'élimine en vingt-quatre à trente-six heures dans la proportion de 50 à 80 p. 100 (710). Plusieurs auteurs ont montré qu'une fraction assez importante des sulfones substituées s'éliminait par la bile et se retrouvait ainsi dans les fèces (94) (791) (724) ; Cottet, Rist *et al.* n'ont pas observé le même fait avec la sulfone-mère (XXXI).

Après injections intradermiques de D.D.S. en suspension huileuse (j), le taux de sulfone dans la peau de la zone injectée n'est pas supérieur à celui de la peau d'une zone témoin située à l'opposé (Cochrane : 162).

9. — Métabolisme de la D.D.S. et de ses dérivés

En ce qui concerne la D.D.S. elle-même, son élimination par les urines se fait en majeure partie sous forme inchangée (649, 790, 565, 472). Une faible quantité de D.D.S. est éliminée sous forme de métabolites hydrosolubles qui seraient au nombre de deux (830) ou de trois (472). La nature de ces métabolites est discutée : il pourrait s'agir de la 3-hydroxy-4,4'D.D.S., ou encore du sulfure ou du sulfoxyde analogues (790), des dérivés N-monoacétylé ou N,N'-diacétylé (790) (Bratton : 13) (752) (753), ou d'un conjugué glycuronique (104, 105). On ignore si ces métabolites sont simplement des produits de détoxication ou si la D.D.S., au contraire, se transformerait en un métabolite plus actif ; ainsi, en 1937, R. L. Mayer avait suggéré, à propos de la sulfanilamide, sa transformation possible en un dérivé hydroxylaminé extrêmement actif du type HO-NH-C_6H_4-SO_2-R (591). Le dérivé N-monoacétylé serait un produit de métabolisme commun à la D.D.S. et à la diacétyl-D.D.S. (752) (753).

Le métabolisme des sulfones dans les tissus est mal connu ; selon Kono (500), la Promin formerait, avec l'albumine sérique, une combinaison décelable par électrophorèse. On considère généralement que la totalité de la D.D.S. du sang est sous forme libre ; en effet, ici, les résultats des dosages chimiques, avant et après hydrolyse, sont identiques. Toutefois, Floch et Lecuiller (338) (290) auraient trouvé dans le sang des malades traités par la D.D.S. orale une faible proportion d'un dérivé conjugué. D'autres auteurs ont signalé qu'après traitement par la D.D.S. *per os* le sang et les urines des malades contenaient une certaine proportion de sulfone hydrosoluble, non extractible par les solvants organiques (XXI) (564).

Le problème du métabolisme des sulfones substituées est complexe. Dès 1939, Nitti, Bovet et Mlle Hamon (649) notaient qu'une sulfone disubstituée, la Rodilone, agissait par la sulfone-mère libérée. En 1945 Rist (707) aboutit aux mêmes conclusions avec la Promin et Northey (655) étendit cette théorie à toutes les sulfones N-substituées ; d'autres chercheurs, ainsi que le relatent en détail Cottet *et al.* (XXXI), émettent des doutes sur cette affirmation (255). Les sulfones expérimentées ne sont pas des produits purs : elles contiennent une proportion plus ou moins élevée de

(j) Voir aussi plus loin : « Suspensions-retard ».

sulfone-mère apparue au cours de la fabrication ou de la stérilisation (Boyer *et al.* [79]. Les sulfones disubstituées contiennent aussi une certaine quantité du dérivé monosubstitué correspondant (104). La séparation chromatographique permet de voir que les sulfones mono- ou di-substituées sont des mélanges complexes contenant toujours de la sulfone-mère (82). Les sulfones substituées libèrent de la sulfone-mère dans les milieux de culture subissant un séjour prolongé à l'étuve (79). Dans le sang des malades traités par les sulfones disubstituées on trouvera une certaine proportion de D.D.S. libre ; les procédés d'extraction de Titus et Bernstein (830), de Francis et Spinks (376) permettent de doser celle-ci séparément. L'activité des dérivés de la D.D.S., de même que leur toxicité, est proportionnelle à la quantité de sulfone-mère libérée, les sulfones les moins stables étant les plus actives (77) (830) (376) (68). Selon Floch *et al.* (348), après administration de Promin, l'homme éliminerait, dès la troisième heure, uniquement de la D.D.S. Les sulfones disubstituées pourraient être aussi transformées, *in vivo*, en dérivé monosubstitué correspondant (ex. : la Promin en semi-Promin, d'après Sweet et Payne [817, 818]).

Des différences ont été observées dans l'hydrolyse des sulfones substituées, selon qu'elles étaient administrées *per os* ou en injections : l'hydrolyse serait facilitée par l'acidité du liquide gastrique (XXI) (XIV) (XXXI) et par l'alcalinité du milieu intestinal (888). Mais, même par la voie intraveineuse, les sulfones se transformeraient partiellement en D.D.S. (557) ; toutefois la Sulphetrone injectable à 50 p. 100 échapperait à cette hydrolyse (XXVI *d*, page 216). Gaté et Rousset (391) mettent les léprologues en garde contre l'utilisation de sulfones possédant des chaînes latérales difficiles à rompre.

Une mention spéciale doit être réservée aux sulfones alcoylées : très stables, ne libérant pas de D.D.S. par action prolongée d'un acide à chaud, elles seraient cependant en partie hydrolysées *in vivo* (80). Ainsi Khosla *et al.* ont isolé, par chromatographie, de la D.D.S. à partir du sang et des tissus d'animaux traités par une sulfone monoalcoylée (494). Un fait analogue aurait été observé avec la sulfone diisopropylée (303).

Les sulfones monosubstituées, qui conservent un groupement aminé libre, pourraient agir par leur molécule propre, sans transformation en D.D.S. C'est du moins l'opinion de M. I. Smith *et al.* (794) en ce qui concerne le dérivé N-hydroxyéthylé, et celle de Floch *et al.* (350) au sujet de la monosuccinylsulfone. Smith *et al.* (791) ayant trouvé dans l'urine, à côté de la sulfone non transformée, un dérivé hydrosoluble monoconjugué, ont eu l'idée d'examiner l'activité antituberculeuse *in vivo* de vingt dérivés monosubstitués de la D.D.S. (789) : certains d'entre eux se sont montrés plus actifs que la sulfone-mère. Certaines sulfones monosubstituées sont toutefois dépourvues d'activité *in vitro* (XXXI).

On s'est demandé si la sulfone-mère elle-même n'agissait pas sous une forme monoconjuguée : cette question n'a pas encore reçu de réponse ; certains produits de détoxication de la D.D.S., comme le dérivé monoglycuronique de Bushby, seraient efficaces (22).

Pour Trefouel (LXXXI *e*), la sulfone-mère pourrait être transformée en quinone-imine, comme Dobson et Williams l'ont observé pour la sulfanilamide (230).

10. — Mode d'action

Des études et revues publiées à ce sujet (XIV) (XXI) (XXXI) (LXXXI *e*) ressort le fait que les sulfones ont une action bactériostatique, non bactéricide et que le mécanisme de leur activité est voisin de celui des sulfamides : action limitée aux bacilles qui se sont multipliés en leur présence, interférence avec un métabolite essentiel à la croissance bactérienne (principe de Fildes : 277). Les études faites sur la croissance du streptocoque et du bacille tuberculeux ont montré un antagonisme entre les sulfones et l'acide paraminobenzoïque (P.A.B.) ; comme les sulfamides, les sulfones remplaceraient le P.A.B. nécessaire à la formation d'acide ptéroylglutamique (881) (882) (883) et l'inhibition se produirait au niveau de la membrane cellulaire (83). Toutefois Boyer (77) constate certaines anomalies en comparant l'antagonisme P.A.B.-sulfamides et l'antagonisme P.A.B.-sulfones. Naylor, à la suite d'expériences sur la respiration de Mycobacterium phlei, pense que l'antagonisme à l'égard du P.A.B. n'est pas le seul mode d'activité des sulfones (644).

Il est encore plus difficile de connaître le mode d'action des sulfones sur Mycobacterium lepræ ; la sensibilité du bacille de la lèpre à ces médicaments en fait des spécifiques, et l'on a pu se demander s'il n'y avait pas là un mode d'action particulier. Pour J. Lowe, le mécanisme d'activité des sulfones est incertain ; cet auteur pense toutefois qu'elles agissent directement sur les bacilles (556). Pour Cochrane (166), elles interféreraient dans le métabolisme de M. lepræ qui se fragmente et prend un aspect granuleux. Il est difficile de dire si un traitement prolongé, qui provoque des modifications bacillaires profondes (fragmentation, altérations morphologiques et tinctoriales), est l'indice d'une perte de vitalité irréversible (Muir : 633), ou, au contraire, réversible même après plusieurs années (Cochrane XXVI *b*).

Des formes granulaires s'observent non seulement quand les bacilles sont soumis à l'action des sulfones, mais aussi lorsque l'organisme humain résiste à l'infection (617). Mitsuda a constaté que les bacilles intracellulaires prenaient une forme granulaire sous l'action des sulfones ; ces granules, qui contiennent des phospho-lipides, proviennent de la lyse des bacilles et certains produits issus de cette lyse seraient à l'origine de la réaction lépreuse (602). Pour Fite et Gemar, au contraire, la sulfone n'agit que sur les bacilles extracellulaires mis en circulation dans le sang (281).

D'après les études faites au microscope électronique par Malfatti et Jonquières, les formes granulaires apparaissent au moment où disparaissent les enveloppes périphériques desquelles dépend le métabolisme normal des bacilles (575). Ayant réinoculé à des rats des bacilles de rats traités à la D.D.S., Hadler et Ziti on observé que les sulfones avaient non pas un effet bactériostatique, mais qu'elles provoquaient une altération irréversible de la vitalité de ces bacilles (423) (421).

Planet (674), sur une suspension de bacilles murins, Souza Araujo (798) (799), sur des bacilles de Stéfansky et des bacilles isolés de lépromes humains, ne trouvent pas d'action bactériostatique directe des sulfones.

Wheate a noté un accroissement apparent du nombre de bacilles intracellulaires chez les malades traités ; il attribue ce fait à l'augmenta-

tion de l'ingestion par les macrophages (874). Cannata a pensé à une action possible des sulfones sur le pouvoir phagocytaire : celui-ci serait faiblement réduit par de fortes doses de sulfones, alors que de faibles doses, au contraire, l'augmenteraient en moyenne de 20 p. 100 (119). Daguet se base sur le virage de la réaction de Mitsuda pour suggérer que les sulfones agiraient non seulement sur les bacilles mais encore sur le système de défense (192, page 67). Pour Ivan Rodriguez, les sulfones stimuleraient le système réticulo-endothélial (S.R.E.) : une monocytose après traitement serait le signe d'une efficacité ; pour Tarabini, de fortes doses de sulfones sont susceptibles de bloquer le S.R.E. (LXXIX). Les examens histologiques seraient en faveur d'une action directe sur le bacille, mais aussi d'une action indirecte par l'intermédiaire du S.R.E. (Barba Rubio : 38). Pour Rath de Souza et Souza Lima l'action des sulfones s'exerce sur le métabolisme de la cellule de Virchow, entraînant secondairement des conditions impropres à la multiplication et à la survie des bacilles lépreux ; il y aurait, somme toute, une action sur le « complexe bacille de Hansen-cellule de Virchow » (694). Mais cette théorie, dit S. N. Chatterjee, n'est applicable qu'à la lèpre lépromateuse et non aux formes de lèpre d'où les cellules de Virchow sont absentes (141) ; l'action ne serait pas limitée à la cellule de Virchow et s'exercerait aussi sur les tissus fluides dans lesquels le bacille puise sa nourriture. Millar, se basant sur les travaux de Hanks relatifs à la multiplication des bacilles à l'intérieur des macrophages, émet l'hypothèse selon laquelle les sulfones libéreraient les bacilles des cellules et les soumettraient à l'action inhibitrice de substances du type muco- ou lipo-protéines contenues dans les liquides extracellulaires (599).

Cette action des sulfones sur les tissus lépreux serait, selon Bergel, antioxydante, et s'opérerait par l'intermédiaire des graisses (57). Les sulfones, par exemple, réduiraient la fuchsine en leucofuchsine (Freire-Ramos : 378). La Diasone, en particulier, par son groupement méthylène-sulfoxylate, serait susceptible de réduire l'oxygène du sang (Fernandez-Bergel). On a pu rendre responsable de l'activité l'anémie consécutive à la sulfonothérapie et qui produirait une anoxie dans les tissus, entraînant ainsi des conditions de vie défavorables pour le bacille (*in* Tarabini : LXXIX). D'après les observations de Saviotti, les sulfones agiraient directement sur le bacille tuberculeux en réduisant sa consommation d'oxygène (745). D'autre part, l'action des sulfones sur la consommation d'oxygène de Mycobacterium phlei est faible (Naylor : 644).

L'activité des sulfones sur le métabolisme du bacille de Hansen paraît établie : en effet, c'est seulement chez les malades traités que l'on trouve des bacilles susceptibles de « prendre » le *cristal violet* ; le bacille lépreux non altéré est imperméable à ce colorant (Hanks : 428). Naylor, d'autre part, a essayé d'adapter la méthode de Hanks (mesure de l'activité de la déshydrogénase) à des bacilles de Hansen isolés à partir de nodules lépreux : sans pouvoir établir encore de données quantitatives, cet auteur a trouvé que la sulfonothérapie entraînait une modification métabolique importante de ceux-ci, notamment chez un malade traité depuis dix ans (644).

Du point de vue physico-chimique (k), l'action antilépreuse des sul-

(k) Voir également, dans ce chapitre § « Caractères physico-chimiques » ; voir chapitre « Propriétés physico-chimiques et activité thérapeutique ».

fones est généralement assimilée à l'action antibactérienne des sulfamides (XIV) (839) ; les formules chimiques, le spectre d'activité, l'antagonisme avec le P.A.B. rapprochent en effet ces deux familles. Un autre argument de valeur est que certains dérivés de la sulfanilamide agissent dans la lèpre : Sulfathiazol, Fontamide, Sultirène ; toutefois la sulfanilamide elle-même n'a jamais montré de propriétés antilépreuses. Kühn a assimilé l'activité de la D.D.S. à celle de l'acide sulfanilique (536).

Les conceptions classiques sur l'activité des sulfamides ont été étendues au groupe des sulfones : rôle du groupement aminé aromatique dans l'association drogue-organisme microbien (243), phénomènes d'adsorption (635) (437), action sur un aldéhyde du type de la réductone (54) (657) (XIV). Les seules données positives concernant les sulfones sont déjà anciennes : ces corps doivent posséder au moins un groupement aminé libre pour être actifs (368) (649) (792) (Sweet : 13). Ce groupement aminé a un rôle de première importance puisque la diphénylsulfone est dépourvue d'activité ; ce groupement est aussi en grande partie responsable de l'activité de la cyclosérine (715). Mais cette condition nécessaire peut n'être pas suffisante ; en effet certains dérivés, tels que la p. aminosalicylsulfone, la sulfacétylsulfone de Pöhls (676), par exemple, se révèlent inactifs (XXXI, p. 258 et 259).

Bell et Roblin ont montré qu'à un pH donné l'action bactériostatique des sulfamides dépendait de leur pK (55). Pour Tsuruoka, l'activité antibactérienne des sulfamides est liée à la négativité du groupe $-SO_2$ (841). En ce qui concerne la sulfone-mère, son pK_a est de 2,28 (5) ; elle est donc nettement plus « acide » que les sulfamides dont le pK_a est de l'ordre de 6 (207). Toutefois la théorie de Bell et Roblin a été controversée : il est prouvé que le passage à travers les membranes cellulaires n'est possible qu'aux molécules non dissociées ; le pouvoir bactériostatique serait dû au seul groupement aminé, le groupement sulfonyle n'exerçant une influence que dans la mesure où il est capable de se mettre en résonance avec le groupement aminé (506) (XXXI).

Dervichian (207) a aussi attiré l'attention sur la solubilité des composés sulfamidés : un sulfamidé moins soluble a une tendance à la pénétration beaucoup plus grande qu'un sulfamidé soluble ; il a aussi une activité plus importante. Or la D.D.S., composé extrêmement peu soluble dans l'eau agit à des doses très faibles, ce qui corroborerait en partie les remarques faites à propos des sulfamides. Toutefois, il est surprenant de voir la sulfone-mère, substance très peu soluble dans les graisses, avoir une affinité particulière pour les bacilles et les tissus lépreux, riches en lipoïdes. Aussi semble-t-il plus logique de faire intervenir ici des phénomènes d'adsorption.

Kinnear a remarqué que les lépreux secrétaient moins de métabolites de l'acide nicotinique que les non-lépreux (496) ; l'auteur attribue ce fait à une demande accrue de cette substance ; après un an de traitement par la D.D.S., les taux des métabolites excrétés sont modifiés.

Du point de vue physiologique, enfin, on peut remarquer que la plupart des médicaments antilépreux ont une action goitrigène ; celle-ci est fonction de la posologie. Elle se vérifie pour les dérivés de la thiourée, pour le Promizole. Le P.A.S., l'I.N.H. aussi auraient une action anti-

thyroïdienne (Coulaud, Angel [1]). Libermann, en 1946 (549), avait trouvé une relation entre le pouvoir goitrigène des sulfamides et leur activité bactériostatique ; selon cet auteur, les bactériostatiques abaisseraient les échanges énergétiques en agissant sur la glande thyroïde et sur le système endocrinien, et limiteraient ainsi la pullulation des bactéries. A. O'Byrne aurait obtenu plusieurs améliorations, notamment chez un lépreux traité pour affection de la thyroïde, par le 1-méthyl-2-mercaptoimidazole (Tapazole, Méthimazole Lilly) (24 *bis*) (655 *bis*). Toutefois, pour Latapi et Beirana, le Tapazole présenterait peu d'intérêt chez le lépromateux (1 *bis*).

11. — Effets toxiques - Intolérances

L'étude de la toxicité expérimentale des sulfones chez l'animal a fourni des chiffres différents, selon les auteurs, selon surtout la forme d'expression de cette toxicité (XXXI). Chez la souris, la DL 50 de D.D.S. se situe aux environs de 60 mg par kg (375 mg selon Chang : 130), *per os ;* chez le cobaye, elle est de l'ordre de 300 mg par kg, par cette même voie (77) (XXXI) (341). La toxicité augmenterait jusqu'à huit fois, chez la souris, lorsque la température ambiante s'élève de 20° à 40° (Chen *et al. :* 145).

L'homme tolère une concentration sanguine en D.D.S. de 5 à 10 µg/ml (Rist : 710). Une sulfonémie de 8 à 14 µg/ml, selon Lowe (559), ou de 6 µg/ml selon Nahas *et al.* (639) produirait déjà une anémie. Les premières observations toxicologiques concernant la sulfone-mère, la Diasone et la Sulphetrone ont été relatées par Smith (785) (784) : l'action anémiante des sulfones est particulièrement évidente. Quand la posologie n'était pas encore établie de façon définitive, on a observé des anémies hémolytiques sévères (692) (554), qui seraient en relation avec une diminution de l'activité du système enzymatique glucose-6-phosphate deshydrogénase et glutathion-réductase (Desforges *et al. :* 208). Interprétées de diverses manières (785) (272) (274) ces anémies ont pu être reproduites expérimentalement chez l'animal (722). Chez des malades non lépreux, atteints de dermatite herpétiforme, traités par les sulfones, des corpuscules de Heinz ont été rencontrés dans les hématies (795) (673) (861). Pour combattre l'anémie hypochrome on a proposé le fer, la levure de bière, les extraits de foie, la vitamine B_{12}, l'acide folique (272) (633) (88) ; mais l'efficacité du fer et de la levure est discutée (222) (636). Avec les doses thérapeutiques actuelles, l'anémie est devenue un « souci bien secondaire » (Laviron : LIII *c*) ; elle paraît peu constante et fort discutable (Lechat : LV) ; plus importante après traitement buccal, elle pourrait être en relation avec une modification de la flore intestinale (94) (XXI).

Le surdosage peut provoquer une cyanose des extrémités, jamais grave et de courte durée (XXXI). Lowe a utilisé jusqu'à 1 et 2 g par jour de D.D.S. chez l'homme, dans des infections aiguës ; ces doses ont été abandonnées, dit l'auteur, parce que méthémoglobinisantes et produisant des effets toxiques (107). Pour J. Trefouel, la cyanose serait due non pas à la formation de méthémoglobine, mais à la transformation de la sulfone-mère en quinone-imine bleue (LXXXI *a*). En effet, dans un cas d'intoxication mortelle due à l'absorption de 5 g de D.D.S. par un enfant, on n'a pas trouvé de méthémoglobine malgré une cyanose intense (199).

(1) Cités par Girard-Laroche : A.P.F. 1957, p. 572.
(1 *bis*) F. Latapi, L. Beirana : *Dermatologia* (Mex.) 1961, *5*, 157-158.

Smith n'a pas réussi non plus à identifier la méthémoglobine chez trois cents malades traités par les sulfones (785). Toutefois, selon P. Durel, les méthodes habituellement utilisées ne permettent de mettre en évidence la présence de méthémoglobine qu'à partir d'une concentration de 25 p. 100 ; avec P. Dubost, Durel a préconisé une méthode sensible à 5 p. 100 et montré que les sulfones entraînaient bien la formation de méthémoglobine (246) (526). Desforges *et al.* (208), chez un malade traité par la Sulfoxone, ont décélé un taux de 17 p. 100 de méthémoglobine par rapport à l'hémoglobine totale.

Chez un malade traité pour dermatite herpétiforme on a signalé une agranulocytose (570). L'intolérance aux sulfones pourrait se manifester aussi par une *mononucléose* importante de l'ordre de 70 à 80 p. 100 (534). Loguinov et Efimov (553 *bis*) ont signalé des effets secondaires sur le système cardiovasculaire.

Les hautes doses de sulfones peuvent causer des dermites sévères (661) (767). La dermite exfoliative généralisée, parfois citée, est exceptionnelle (LIX *c*) (42) (607) (LV). On a signalé aussi des incidents sans gravité : acnitis, éruptions furonculoïdes ou lichenoïdes, urticaire, prurit (616) (382) (383) (45) (4) (142) (358). Browne a constaté, dans 3 p. 100 environ des cas traités, tous de race Bantu, des zones hyperpigmentées ; d'après cet auteur, la D.D.S. aurait une action toxique sur les mélanoblastes, avec altération du mécanisme de la formation, ou du dépôt, ou du transport de la mélanine (93).

A plusieurs reprises ont été rapportés des cas de psychose dus au traitement, et des manifestations névritiques (365) (625) (409) (91) (LV) (562) (4) (363). R. Lecoq (531) a conseillé, pour éviter les accidents, d'administrer de l'adénine, du complexe vitaminique B, et de vérifier, avant tout traitement, l'absence d'acidose. Laviron et Lauret évitent les vomissements, les nausées en faisant absorber de l'eau bicarbonatée aux malades. D'autre part, Brownlee *et al.* (97) chez l'animal et Lowe (564) chez le lépreux auraient observé de l'alcalose produite par les sulfones.

On a signalé aussi des altérations osseuses (49) (408) (529), rénales (767) et surtout hépatiques (41) (767) (473) ; ces dernières peuvent être évitées par la recherche de l'urobilinurie (XXVI *d*, page 210). Des signes d'intolérance, tels que : céphalée et nausées (700), fièvre, malaises, douleurs épigastriques et hypochondriaques (4), vomissements, anorexie, tachycardie, dyspnée (97), hématurie (91) albuminurie (90), brûlures à la miction (91), infections urinaires (174), ont été décrits, mais surtout vers les années 1948-1950, c'est-à-dire à une période où les doses prescrites étaient encore trop élevées. Des auteurs russes ont signalé des cas d'iritis et d'iridocyclite (LXXVII). Toutefois, le plus souvent, les phénomènes toxiques étaient passagers (172).

Mais la conséquence la plus fréquente de la sulfonothérapie, surtout aux doses élevées, est sans aucun doute la *réaction lépreuse* (*R.L.*) (560) (LIX *c*) (594) (726 *bis*) (880). Celle-ci est généralement considérée comme une conséquence normale de l'activité du traitement (XXI). Le mauvais état général du malade, les infections intercurrentes favorisent son apparition (810) (310) (321). La pathogénie des R.L. est obscure ; leur classification est discutée (808) (880) (LIX *c*). Certaines sulfones, le

1 087 MM par exemple, provoqueraient davantage de réactions que d'autres (287). Causées par les sulfones, les réactions lépreuses s'accompagnent généralement d'un bon pronostic (320) (357). Elles peuvent être limitées par une progression régulière de la posologie et des cures de repos (Laviron : LIII *c*). Dans la sulfonothérapie les R.L. sont cependant moins fréquentes qu'avec le traitement chaulmoogrique. La D.D.S. est moins bien tolérée par les lépromateux que par les tuberculoïdes (480) ; le traitement bihebdomadaire *per os* (2 fois 300 mg de D.D.S.) provoque des réactions répétées, alors que le traitement bimensuel par injections (1,25 g de D.D.S. en suspension chaulmoogrique) n'en cause pratiquement jamais (523). Ce fait est intéressant à connaître, en particulier pour les lèpres avancées qui doivent être traitées à doses faibles et très progressives. Dans l'ensemble, une concentration sanguine en D.D.S., maintenue constante, supérieure à 6 μg par ml est génératrice de réactions lépreuses répétées (m).

J. Lowe a étudié en particulier la toxicité de la D.D.S. dans la grossesse et chez les nourrices ; cet auteur a observé notamment que deux enfants nourris par leur mère (qui absorbaient l'une 100 mg et l'autre 200 mg de D.D.S. par jour) étaient devenus bleus. Lowe attribue ces incidents à la méthémoglobine et ajoute que la Sulphetrone, aux doses thérapeutiques habituelles, n'en provoque pas de ce genre (562). En effet, les sulfones sont excrétées en partie par le lait maternel ; on en retrouve dans les urines des nourrissons (238) (835) (836).

L'empoisonnement accidentel par la D.D.S. est exceptionnel ; on n'en connaît qu'un seul cas survenu chez un enfant de vingt-deux mois ; le traitement de l'intoxication consiste simplement à faire vomir (199) (235).

Pour éviter les accidents constatés il y a une dizaine d'années avec des posologies élevées, Tzanck et Basset proposaient d'associer les sulfones entre elles (842) ; cette thérapeutique serait plus active, tout en diminuant les risques d'intolérance. Floch et Destombes considèrent que la toxicité de la sulfone-mère, aux doses thérapeutiques, est plus faible que celle des autres sulfones (323). Avec la posologie actuelle (150 mg *per os* par jour, ou 1,25 g en injections bimensuelles), la D.D.S. est pratiquement dépourvue de toxicité et ne provoque que de rares signes d'intolérance. Gaté et Rousset recommandent cependant d'éviter la sulfonothérapie chez les sujets âgés et chez les malades qui présentent des troubles organiques (387).

La toxicité de la D.D.S. peut, enfin, être contrôlée plus facilement que celle des sulfones substituées dont l'hydrolyse est inconstante (361).

12. — Méthodes de dosage dans les milieux biologiques

La disparition progressive des sulfones substituées de la thérapeutique tend à résoudre ce problème complexe. Les chimistes qui l'ont abordé sont unanimes à signaler les difficultés d'interprétation des résultats, lorsqu'ils ont eu à doser des sulfones substituées (13) (n).

L'étude de la sulfonémie et de la sulfonurie a été faite principale-

(m) Observation personnelle.
(n) Voir aussi, dans ce chapitre, le § « Cimédone ».

ment au moyen de techniques dérivées de la méthode de diazo-copulation proposée par Bratton et Marshall pour les sulfamides (85) (127) (573) : techniques de Schoog (pour les fortes doses) (761), de Brownlee (94), de l'Institut Pasteur de Paris et de P. Fleury (283), des I.C.I. Laboratories (15), de Simpson (774), de Glazko (399), de P. Dubost (596), de Mlle Rayroux et Jardin (695), du Docteur J. Cap (121), de Merland (595) (596), de Georges et Mlle Sarton (393), de l'Institut Pasteur de la Martinique (624). Ces techniques diffèrent entre elles principalement par le réactif de copulation : N-naphtyléthylènediamine, α-naphtyl-N-diéthylpropylènediamine, N-β-sulfatoéthyl-m-toluidine (15), ou acide 1-sulfométhylaminonaphtalène -8-sulfonique (761), et aussi par le solvant nécessaire à la solubilisation du colorant formé : acétone, alcools éthylique, méthylique, isopropylique, isoamylique. Bratton (13) a examiné les différentes causes d'erreurs dans les dosages : diazotation incomplète, décomposition du sel de diazonium, copulation incomplète, nécessité d'étalonner avec la même sulfone. M. Laurent-Saviard (512) a montré qu'il était nécessaire d'opérer en milieu chlorhydrique.

Plusieurs difficultés déjà rencontrées dans les dosages des sulfamides se retrouvent à propos des sulfones (173) (571) (579) (71). D'autres aussi surviennent : parmi celles-ci l'une des plus importantes est que les sulfonémies sont très faibles après administration de D.D.S. Karel et Chapman avaient déjà noté l'influence gênante de l'acide ascorbique sur le dosage des sulfamides par la méthode de Bratton et Marshall (488) ; or, il est à signaler que les taux de sulfone et d'acide ascorbique dans le sang sont souvent du même ordre de grandeur et que la vitaminothérapie C peut avoir une influence néfaste sur les dosages (Clary). Le Groupe Scientifique de Recherches sur la Lèpre, réuni à Genève en 1959 (O.M.S.) (876), a recommandé notamment, pour l'étude de la sulfonémie après absorption de D.D.S., d'opérer sur plasma citraté, de pratiquer la diazo-copulation à basse température et d'exprimer les résultats en microgrammes par millilitre.

La diazo-copulation s'effectue sur les deux groupes aminés libres de la D.D.S. et l'intensité de coloration est théoriquement double de celle que fournit un seul groupe aminé (858).

Le problème se complique avec les sulfones substituées : tout d'abord les sulfones ne donnent pas toutes la même coloration rose (XXXI, p. 290) ; ensuite on ignore si la diazotation se fait sur un seul ou sur les deux groupes aminés. Les dosages avant et après hydrolyse sont entachés d'erreurs (n) (77). La D.D.S. libre peut toutefois être extraite par certains solvants (376) (830).

La méthode de Bratton et Marshall dose des arylamines libres ; les erreurs par excès sont généralement dues à l'absorption d'autres médicaments : sulfamides (y compris la sulfaguanidine d'après Clary), certains arsénicaux organiques (Stovarsol par exemple), etc... Dans les biopsies, l'anesthésique (type novocaïne) peut fausser les dosages ; toutefois la cocaïne ne donne pas de coloration par diazotation à froid (16).

Pour doser les sulfones dans les tissus, différentes variantes de la méthode de Bratton et Marshall ont été proposées par Smith (783), Simpson (776), Dubost (244), Dharmendra, Dey *et al.* (225).

Des ultramicrométhodes, destinées à l'étude de la sulfonémie chez la souris par exemple, ont été mises au point par Glazko (399), Mac Donald et Ploompun (568), Nitti et Joyeux (650) ; la technique proposée par Nitti et Joyeux permet d'opérer sur 1/40 ml de sang.

En 1956 Sassi a publié une méthode originale de dosage de la sulfonémie ; celle-ci utilise la réaction colorée de Konig, obtenue avec le bromure de cyanogène et la pyridine. Cette réaction serait sensible à 0,1 μg.

La méthode proposée par Fennel pour l'étude de la sulfonurie (270) est basée sur la coloration jaune intense donnée par le réactif d'Ehrlich (paradiméthylaminobenzaldéhyde) ; mais elle manque de spécificité.

La méthode chromatographique permet de séparer la D.D.S. de ses dérivés mono- ou disubstitués et de ses métabolites. Elle utilise comme solvants le benzène saturé d'eau (862), le N-butanol saturé d'eau en milieu neutre (82) ou alcalin (790), l'alcool isoamylique (820), l'alcool benzylique (472), ou encore le mélange benzène et cyclohexanone saturés d'eau (555). Les spots sont généralement révélés par le p.diméthylaminobenzaldéhyde (271). Les résultats fournis par la chromatographie sont principalement d'ordre qualitatif.

Le Groupe Scientifique de Recherches sur la Lèpre (876) a recommandé d'établir, parallèlement à la méthode chimique, une méthode de dosage microbiologique des sulfones, à l'aide, par exemple, de *Bacillus subtilis* ou de *B. cereus*. Boyer *et al.* (79) (77) ont étudié l'activité inhibitrice des sulfones, sur Proteus-X-19 en particulier ; ce germe est sensible à des concentrations en D.D.S. de l'ordre de 5 μg par ml, de même que le streptocoque hémolytique. Le pneumocoque est beaucoup plus sensible à la sulfone-mère : 0,6 μg par ml. Quant au bacille tuberculeux, la culture de la souche $H_{37}Rv$ est inhibée par une concentration assez élevée de 30 μg par ml ; le bacille aviaire est davantage sensible à l'action de la D.D.S. (2 μg par ml) (XXXI) (27).

D. — TRAITEMENT DE LA LEPRE

a) Activité sur Mycobacterium lepræmurium et Mycobacterium lepræ

Dans l'infection de la souris ou du rat, due à Mycobacterium lepræmurium, la D.D.S. semble inactive après un mois de traitement (413). Elle se montre active, dans l'ensemble, lorsque l'expérimentation dure plus de deux mois (XXI, p. 31) (587) ; mais les doses thérapeutiques sont assez élevées (648). Sous forme injectable, elle paraît moins efficace que la Promin, chez le rat blanc (823). La D.D.S. a aussi un effet prophylactique sur la « lèpre » murine (886). Chez la souris, elle serait plus active que la streptomycine et que le P.A.S. (538) ; mais elle est nettement moins efficace que l'isoniazide, médicament de choix de l'infection à bacilles de Stéfansky (XXI, p. 32). La lèpre humaine et la « lèpre » murine ont une réponse aux médicaments antibacillaires qui est loin d'être identique.

Faute de possibilité de culture et d'inoculation, il est difficile de connaître la dose minimale de D.D.S. (et de sulfones substituées) active dans la lèpre humaine. Il est difficile aussi, étant donné la longue durée des traitements, d'affirmer que le bacille lépreux est réellement

plus sensible que le bacille tuberculeux à l'action des sulfones. Une simple dose de 300 mg de D.D.S., chez l'homme, suffirait pour conférer à son sang des propriétés antibactériennes marquées (12) ; il n'est pas exclu qu'après absorption de D.D.S. chez l'homme celle-ci se métabolise en une forme plus active.

L'activité des sulfones dans la lèpre humaine est déterminée approximativement par l'examen clinique des malades, l'examen histologique et bactériologique des tissus lépreux (LXXXVI *b*), après un temps plus ou moins long, et avec l'aide de documents photographiques. La numération des bacilles est sans doute le test d'activité le plus objectif ; la disparition des bacilles, et notamment de leurs formes de décomposition, est considérée comme le test de guérison le plus sérieux (645) (646).

Deux méthodes thérapeutiques sont possibles : ou bien maintenir le bacille en permanence dans un milieu où ses conditions de vie sont simplement défavorables, ou bien le soumettre périodiquement à l'agression de fortes doses de médicament. Ces deux méthodes sont efficaces et l'expérience à long terme montre que l'une et l'autre peuvent être envisagées pour le traitement ; on observe toutefois que les améliorations sont plus rapides avec la première (Laviron). Il semble que la D.D.S. soit active, dans la lèpre, à partir d'une concentration plasmatique de 1 μg par ml maintenue en permanence ; mais les conditions qui paraissent les plus favorables, du point de vue de l'activité comme de celui de la tolérance, sont obtenues en maintenant de façon régulière un taux plasmatique moyen de D.D.S. aux environs de 2 à 3 μg par ml (759).

Le traitement par intermittence, au moyen de fortes doses de D.D.S., conduit à des variations individuelles importantes dans les concentrations tissulaires en sulfone. Aussi bien on observera chez un malade un taux plasmatique transitoire de 15 μg par ml et, chez un autre, au même moment et dans les mêmes conditions, un taux permanent de 2 μg par ml (524). En effet la détoxication et l'élimination des doses élevées de médicament sont hautement fonction de l'état hépato-rénal des sujets. Les posologies qui conduisent à ces taux de sulfonémie sont actives (ex. : 2 g de D.D.S. en injections mensuelles) ; les posologies un peu inférieures (ex. : 1,50 g de D.D.S. en injections mensuelles) sont considérées comme moins actives.

Ces conclusions résultent des observations faites à l'Institut Marchoux ; elles diffèrent quelque peu de celles qu'apportent d'autres auteurs (597).

b) Posologie actuelle : voie buccale

En dix ans la posologie de la sulfone-mère a sensiblement varié. De la dose quotidienne de 500 mg essayée par Lowe (560) (LIX *c*) et contrôlée par Smith (785) on est venu peu à peu à la dose de 150 mg par jour que, dès 1946, Rist considérait comme un maximum (708) ; cette posologie est conseillée en Afrique occidentale pour les malades dont le poids est compris entre 45 et 75 kg (Laviron) ; elle conduit à des taux sanguins de 5 à 7 μg de D.D.S. par ml (714).

Floch (358) (319) et Davison (XXXIII *a*) ont proposé une dose quotidienne de 200 mg. Cette posologie, un peu plus élevée que la précédente, ne doit pas être dépassée (645) (384) (211) (242) ; elle provoque toutefois

davantage de réactions pour une activité thérapeutique similaire. Au Japon, au Viet-nam, en Inde, en Birmanie, au Mexique, les doses prescrites sont généralement faibles : 100 ou même 75 et 50 mg par jour (429) (615) (691) (492) (547) (548) (396) (39) ; la notion de poids corporel intervient évidemment et Chaussinand a fixé la dose maximale quotidienne à 2 mg par kg (XXV *d*). Il convient aussi de ne pas tomber d'un excès dans l'autre, une posologie insuffisante produisant des améliorations moins importantes. Floch (292) insiste sur le fait qu'un comprimé de D.D.S. constitue une « unité », le malade (ou le médecin) se préoccupant peu de la quantité de substance active qu'il contient ; pour cette raison, et pour permettre une posologie progressive, cet auteur préfère les comprimés à doses faibles (40 mg).

Bien que les meilleurs résultats aient été enregistrés par traitement quotidien, on a cherché, pour des raisons de commodité, à espacer les prises. Ainsi est-on passé progressivement de la posologie quotidienne à la posologie tri- ou bihebdomadaire et même hebdomadaire (563) (LIX *b*) (336) (337) (430) (668). Les doses habituelles sont situées aux environs de 600 mg par semaine chez l'Africain ; en Nigeria, après avoir conseillé des prises de 400 mg, deux fois par semaine, les léprologues fixent un minimum hebdomadaire de 400 mg (384). En Corée, Lew et Min-Chung considèrent comme suffisante la dose hebdomadaire de 300 mg (546) et, pour les Indiens, Muir conseille un minimum de 100 mg de D.D.S. deux fois par semaine (634).

Différentes études chimiques ont été faites sur l'absorption et l'élimination de ces doses (336) (294) (293) (639) (732) (733) (466) ; Merland et Biergeon (597) ont comparé un certain nombre de documents relatifs aux taux de sulfonémie et de sulfonurie des malades traités par la D.D.S., orale et parentérale : un manque apparent d'unité dans les résultats laisse supposer qu'un facteur important, le poids corporel, conduit à envisager des modes de traitement particuliers à chaque groupe d'individus.

c) Voie parentérale ; suspensions-retard

Les laboratoires A. Christiaens ont spécialisé sous le nom d'Actisulfone une *solution* de sulfone-mère dans un excipient non huileux (508 *bis*), qui s'utilise en injections hebdomadaires dosées à 1 gramme de D.D.S. Cette préparation permet d'obtenir une sulfonémie discontinue, présentant des pics temporaires, témoins d'une activité bactériostatique *a priori* très élevée, et ceci sans crainte d'effets toxiques (Georges-Lechat : 392).

Les *suspensions* de D.D.S., qu'elles soient préparées en milieu huileux ou aqueux, permettent de traiter la lèpre par injections espacées : hebdomadaires, bimensuelles et même mensuelles. Les suspensions-« retard » dans le chaulmoograte d'éthyle (o) (Hyrgathione, Disulone-retard) ou dans la carboxy-méthyl-cellulose (Disulone-retard) sont entrées dans la thérapeutique de routine. L'association sulfone-chaulmoogra est particulièrement indiquée dans la thérapeutique des lèpres tuberculoïdes (45) (46). La posologie généralement adoptée est de 1,25 g de D.D.S.

(o) Chaulmoograte d'éthyle = dénomination commune et impropre des « esters éthyliques totaux de l'huile de chaulmoogra ».

tous les quinze jours. Au rythme mensuel, les doses de D.D.S. injectées sont de 2 g à 2,50 g et, au rythme hebdomadaire, de 500 à 600 mg. Une étude qui concerne la préparation de ces suspensions, ainsi que la sulfonémie et la sulfonurie consécutives à leur injection, est détaillée dans les annexes VI et VII.

Différentes communications sur l'absorption et l'élimination de la D.D.S. « retard », injectée à des rythmes et sous des formes qui se sont perfectionnés d'année en année, ont été publiées notamment par Deniel (308), Bocat (834), Lecuiller (294, 293, 324, 349), Simpson (608), Rzeppa (806). Paradiso et Barilli (660) ont étudié la sulfonorachie dans le traitement de la méningite tuberculeuse par une suspension de D.D.S. en oléate d'éthyle. Merland et Biergeon (597) ont analysé un certain nombre de communications antérieures à 1957, relatives aux taux de sulfonémie ; des écarts importants entre les résultats publiés par différents auteurs mettent en cause notamment les méthodes de dosage (p).

d) La D.D.S. en thérapeutique collective

Les sulfones substituées ont fait place à la D.D.S. qui, pour un prix de revient nettement plus bas, a une activité antilépreuse excellente (14).

Les injections « retard » présentent l'avantage incontestable de permettre le traitement des malades éloignés des centres (860). Les formules actuelles ne nécessitent pas de contrôle médical strict et sont applicables en médecine collective. La thérapeutique de J. Schneider et M^lle^ Rayroux, par injections bimensuelles de suspensions chaulmoogriques, mise au point à l'Institut Marchoux, a fait tache d'huile et s'est étendue d'Afrique occidentale (35) en Afrique équatoriale (638) (146), au Congo (239) (819) (454), au Maroc (426), en Amérique centrale (618), en Afrique du Sud (XXXIII *b*), en U.R.S.S. (553 *bis*). La question de la régularité du traitement limite, dans une certaine mesure, l'espacement des injections ; il semble que le rythme mensuel, pis-aller commode, ne puisse être dépassé.

Il a été dit que les injections de suspensions étaient extrêmement douloureuses (805) (169) ; ce fait a été observé avec des suspensions au chaulmoograte d'éthyle, ou encore avec des préparations contenant du gallate d'éthyle (479 *bis*). En revanche, les suspensions de D.D.S. dans le mélange neutre suivant : huile de chaulmoogra-chaulmoograte d'éthyle et gaïacol, sans addition d'autre produit, sont très bien supportées ; il en est de même pour les suspensions aqueuses.

Il n'est pas possible de confier à des populations peu évoluées une quantité importante de comprimés ; il y a des risques d'intoxication, de non-absorption, et aussi de marché noir (169). Un débat conduit sous l'égide de l'International Leprosy Association en 1956 (23) aboutissait à la conclusion suivante : la sulfonothérapie buccale espacée, à l'aide de la sulfone-mère, est possible à condition d'être prescrite à un rythme au moins hebdomadaire et que les prises soient contrôlées. Elle est peu onéreuse, commode pour les centres et dispensaires, particulièrement dans les territoires où la densité de population est élevée (ex. : Nigeria [383]). Rodriguez a proposé l'expédition régulière de colis de D.D.S. (719) ;

(p) Voir, dans ce chapitre : « Méthodes de dosage dans les milieux biologiques ».

cette pratique est assez limitée. Il est possible que, dans l'avenir, les progrès réalisés dans les formes médicamenteuses à action prolongée par voie orale, ou encore l'emploi de sulfones alcoylées, permettent d'espacer les prises (509) (306) (618).

Dans les territoires peu peuplés, où les services médicaux sont ambulants, les injections sont préférables (860). De toute manière, une condition est indispensable au succès d'une campagne : c'est la *régularité* du traitement (667) (215).

e) **Résultats thérapeutiques**

Les traitements ambulatoires n'excluent pas l'emploi des sulfones substituées (748) (249). Pour Lowe (566), aucune sulfone n'a été trouvée supérieure à une autre et la D.D.S., efficace et bon marché, a finalement supplanté ses dérivés (643) (236).

Du point de vue épidémiologique, l'étude de Hauzeur est éloquente (432) : les traitements collectifs à base de suspensions chaulmoogriques de D.D.S. (injections bimensuelles) ont fait baisser, dans une zone endémique du Congo, l'indice de néo-infection de 11 p. 1.000 (1954) à 1,15 p. 1.000 (1958).

Dans l'ensemble, et surtout au début de leur apparition, les sulfones ont reçu un accueil enthousiaste : le taux des améliorations après trois ans de traitement avoisine 100 p. 100 (833), du moins dans les formes lépromateuses (LIII *c*). La régression de la maladie se manifeste dans tous les domaines : lésions (surtout les lésions bacillifères) (140), sensibilité, bacilloscopie, etc... (681), y compris les lésions osseuses (254). Toutefois, dans une étude récente, Lechat et Chardome (529) ont observé 60 p. 100 de lésions osseuses en progression chez des malades traités par les sulfones depuis plusieurs années. Dharmendra ne constate pas d'effet sur les douleurs des nerfs (216). Les améliorations bactériologiques s'observent surtout dans les lèpres récentes, traitées régulièrement (621) ; 4 p. 100 seulement des malades présentent une bacilloscopie stationnaire après cinquante mois de traitement (Roy : 731). Après une sulfonothérapie continue de huit ans, un lépromateux a quarante chances sur cent de voir sa lèpre fixée (Wolcott : 879). La bactériostase est en général remarquable après sept ans de traitement (Courmes : 464). Si l'action des sulfones est lente et la bactériostase tardive, ce serait parce que le bacille de Hansen se multiplie lentement (Pelt : 669). Les améliorations sont parfois moins spectaculaires, après la première année de traitement, qu'avec les thiosemicarbazones (735). Il n'en reste pas moins qu'à long terme ce sont les sulfones qui l'emportent. E. Del Pianto, promoteur des mercaptans, disait récemment, dans une étude d'ensemble sur la chimiothérapie de la lèpre, que les sulfones demeuraient les composés les plus actifs (LXX). Certains effets secondaires favorables sont parfois attribués à la sulfonothérapie : disparition d'uréthrite chronique (832), régularisation du cycle menstruel et des fonctions de reproduction (445).

Les observations faites par des léprologues d'Amérique latine sur la transformation des formes lépromateuses en formes tuberculoïdes, ou tout au moins sur le virage de la réaction de Mitsuda en cours de traitement, n'ont pas été confirmées par l'histopathologie (800) (801) (31)

(37) (Azulay : 33). Alonso Miguez n'a pas observé de phénomène de ce genre (598), et, pour Montestruc (619), les modifications du Mitsuda sont rares et lentes, même chez les lépromateux convenablement traités.

Bien que Lowe (561) ait considéré les sulfones comme étant la thérapeutique de choix des lèpres tuberculoïdes, les formes paucibacillaires sont plus résistantes que les autres à l'égard de ces agents thérapeutiques (Laviron *et al.* : 523, Floch-Camain : 301) ; la lèpre érythémateuse du type roséole serait la plus rebelle à la thérapeutique (Gonzalez Medina : 405).

Souvent des rechutes sont observées plusieurs années après fixation apparente (253) (765) (696) ; ces rechutes sont rares si les traitements sont prolongés au-delà de la négativation bactérienne (Rodriguez : 601). Pour les éviter, Davey conseille d'alterner les sulfones et le Tb I (719). Il est important de poursuivre le traitement pendant longtemps, dit Cochrane (167), car Khanolkar a montré que les nerfs se comportaient comme des réservoirs de formes granulaires de bacilles qui permettent une recrudescence de la maladie ; de plus, les sulfones ne sont pas très efficaces sur les lésions nerveuses (Takashima : 822).

Dans la lèpre, il n'existe pas de test de guérison ; on a pu voir un critère d'arrêt de traitement dans la stabilité de la réaction de Mitsuda (620). Laviron a proposé des « traitements d'entretien » espacés (LIII *c*). Il est indispensable qu'après guérison apparente ou blanchiment apparent des examens chimiques et biologiques réguliers soient pratiqués (Montestruc).

f) Chimioprophylaxie

Il semble que Lowe ait, le premier, posé la question de la sulfonoprophylaxie chez les « contacts » (558). Le chaulmoogra, autrefois, avait donné des résultats décevants (149) (829) (160). Actuellement, la prophylaxie antilépreuse est orientée principalement vers le B.C.G. (28) (152) (699).

En 1955 Kapoor (487) préconise pour les « contacts » une dose prophylactique de 10, 25 ou 50 mg de D.D.S. deux fois par semaine. A l'Institut Marchoux de Bamako, pendant plusieurs années, la chimioprophylaxie chez les enfants de lépreux a été pratiquée au moyen de faibles doses de D.D.S. ; en 1956 était mise au point une formule de cocktail préventif antipaludique et antilépreux (515) (510 *bis*). La D.D.S. à la dose hebdomadaire de 25, 50 ou 75 mg, associée au Malocide, est bien acceptée par les enfants sous cette forme.

Ramon Miquel, après une expérience de trois ans, ne signale aucune atteinte chez cent quatre-vingt-quatre enfants traités préventivement par la D.D.S. (601).

Certains léprologues, toutefois, redoutant des effets nocifs (19), préfèrent attendre que la chimioprophylaxie ait fait ses preuves.

Le Ciba 1906 serait également utilisable en prophylaxie (152). Le Comité d'Experts de la Lèpre, réuni à Genève en 1959, a inscrit la chimioprophylaxie à son programme des années à venir (LXXXVI *b*).

g) Association de sulfones entre elles

Une étude expérimentale faite par Bargeton (XXXI) au moyen de D.D.S. et d'Exosulfonyl, a montré que, chez la souris, l'association de ces deux sulfones permettait d'accroître l'activité thérapeutique sans augmenter la toxicité. Floch et Destombes (315) ont noté le même fait et ont conclu que, dans le traitement de la lèpre, l'association de D.D.S. et de 1500 F permettait de déborder le « seuil de réaction ». Selon Johansen et Erickson (477), l'association de deux sulfones conduirait à des résultats thérapeutiques supérieurs à ceux qu'on obtient généralement avec une seule sulfone. Toutefois Rodriguez (718) n'a pas observé d'effet synergique en associant Promin et Diasone.

En 1951, au moment où le choix entre les sulfones était encore discuté, un avis, qui aujourd'hui paraît sage, était donné par Momosz (613) : « Il est très logique de préférer le Promizole ou la D.D.S., mais pas les dérivés substitués de la D.D.S. qui reviennent finalement à utiliser la D.D.S. »

E. — LES SULFONES EN DEHORS DE LA LEPRE

Supplantées assez rapidement par d'autres tuberculostatiques plus efficaces, les sulfones ont servi, pendant un temps, chez les *tuberculeux*, de thérapeutique d'appoint (q). Dans la tuberculose du lépreux les sulfones auraient au contraire un effet activant sur les lésions tuberculeuses (Melamed, Jonquières : 593).

Parmi les infections parasitaires on retrouve les sulfones dans la thérapeutique de la *toxoplasmose* (r) et aussi du *paludisme* (768) (533) (827). L'activité schizonticide de la sulfone-mère serait équivalente à celle de la chloroquine, quoique plus lente (25). Les sulfones auraient aussi un effet préventif sur l'infection à *Entamoeba histolytica* et, par l'ensemble de ces propriétés antiparasitaires, auraient donc une action polyvalente chez le lépreux (Tarabini : 827).

Comme antifongiques les sulfones ont été proposées dans le traitement de la sporotrichose (532), et des mycétomes (380) (511) (406) (240) (578). Elles auraient, d'autre part, une action sur le *trachome* (362). Essayées sans succès sur plusieurs dermatoses (53), elles ont montré une activité sur la *dermatite herpétiforme* (181) (861).

Expérimentalement la 4-oxy-4'-aminodiphénylsulfone a une action inhibitrice de la mitose sur des cellules animales embryonnaires (blastomères d'oursins) (8).

Délaissées peu après leur apparition dans le traitement des *pneumococcies* et des *streptococcies* (XXXI) (370), de la blennorragie (435) (659) (25), les sulfones ont encore été conseillées dans les *infections puerpérales* (658), la *gangrène gazeuse* et d'autres maladies infectieuses (XXXI). La Rodilone aurait montré une activité intéressante contre la lymphangite épidémique (623). En médecine vétérinaire, ces composés ont trouvé une application dans des infections streptococciques, dans l'entérite chronique hypertrophiante des bovidés (569) (78).

(q) Cf. (58) (185) et : (663) (150) (394) (284) (709) (710) (698) (205) (159) (854).
(r) Cf. (66) (187) (188) (122) (128) (381) (814).

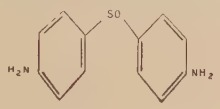
Des sulfones iodées ont été préconisées en odonto-stomatologie (134).

La D.D.S. aurait encore une action inhibitrice sur la falciformation des hématies chez les sujets S.C.T. (Sickle Cell Trait [7 *bis*]).

F. — COMPOSES APPARENTES A LA D.D.S.

a) 4,4' — diaminodiphénylsulfoxyde = D.D.S.O.

P.M. = 232,3



D.D.S.O.

Dès 1937, les recherches expérimentales faites sur les sulfamides ont abouti à l'essai de composés soufrés à différents degrés d'oxydation, en particulier ceux des types :

R-S-R' (sulfures)

R-SO-R' (sulfoxydes) (369) (539) (542) (436) (LXXXI *e*).

La toxicité expérimentale des dérivés paraaminés croît dans l'ordre suivant :
4,4'-diaminodiphénylsulfure $<$ 4,4'-diaminodiphénylsulfoxyde $<$ 4,4'-D.D.S.

En 1939, Raiziss *et al.* (687) découvrent des propriétés thérapeutiques au 4,4'-diaminodiphénylsulfure et, trois ans plus tard, Jensen et Schmidt (475) notent que l'activité antistreptococcique *in vivo* de ce sulfure est à peu près nulle alors que celle de la D.D.S. est élevée ; l'activité du sulfoxyde correspondant est intermédiaire (LXXXI *e*). La faible activité du sulfure *in vivo* serait due à une action antagoniste du sang total (412). Les disulfures (R-S-S-R), diséléniures et ditellurures analogues sont actifs, mais leur mode d'action est différent de celui des sulfamides et des sulfones : ces dérivés sont peu ou ne sont pas neutralisés par le P.A.B. (475).

Le 4,4'-diaminophénylsulfoxyde (D.D.S.O.) est un produit intermédiaire de la préparation de la D.D.S. Il peut aussi se préparer en oxydant le sulfure par l'eau oxygénée en milieu acétonique (s). Mais un produit plus pur est obtenu par une méthode inspirée de celle de Hinsberg (Buu-Hoï *et al.* : 115) et qui consiste à transformer le 4-acétaminophénylsulfinate d'aniline en 4-amino-4'-acétaminodiphénylsulfoxyde.

Le point de fusion du D.D.S.O. est de 175° (t).

In vitro le 4,4'-D.D.S.O. présente une grande activité à l'égard des cocci ; certains de ses dérivés sont actifs sur la pousse du bacille tuberculeux à la concentration de 50 μg/ml (Jouin - Buu-Hoï : 482).

Sur la « lèpre » murine le D.D.S.O. a une très faible activité, inférieure

---

(s) Note communiquée par le laboratoire du Professeur Buu-Hoï et Mme Laroche-Navarron. J. et T. Trefouel recommandent le procédé de préparation des sulfoxydes de Von Kennel et Kimmig (Schering Corp. : 758).

(t) Gazdar-Smiles : *J. Chem. Soc.*, 1908, *93*, 1835.

à celle de la D.D.S. ; le sulfure correspondant n'en a aucune (422) (424) (849 *bis*).

Certains dérivés du 4,4'-D.D.S.O. (alcoylés notamment) ont été préparés aux Indes et expérimentés sur la tuberculose du cobaye (493) (414).

ACTIVITÉ DANS LA LÈPRE.

En 1953, au Congrès de Madrid, BUU-HOÏ (110) (111) recommandait l'essai du D.D.S.O. dans la thérapeutique de la lèpre pour les raisons suivantes : faible toxicité, activité antituberculeuse, faible prix de revient.

Après quelques premiers succès obtenus au Viet-nam par BUU-HOÏ, KHUYEN et XUONG (113), une étude de l'activité antilépreuse du D.D.S.O. fut entreprise à l'Institut Marchoux de Bamako (525).

La sulfoxydémie et la sulfoxydurie sont tout à fait comparables à la sulfonémie et à la sulfonurie qui suivent une prise identique de D.D.S. (u). Dans les milieux biologiques, les méthodes de dosage de la D.D.S. peuvent être appliquées au D.D.S.O. (XXII *b*). Une étude chromatographique faite sur des urines de lépreux traités (472) a montré que le D.D.S.O. s'éliminait en majeure partie sous forme inchangée ; une faible partie du D.D.S.O. est oxydée en D.D.S. et une faible fraction est métabolisée. Parmi les deux métabolites isolés, l'un pourrait être identique à un produit du métabolisme de la D.D.S. (472).

La tolérance du D.D.S.O. est bonne à la dose de 3 mg, *per os*, par kilogramme (525). Les résultats thérapeutiques sont aussi bons qu'avec les sulfones et il paraît établi que l'avantage majeur de la D.D.S. sur le D.D.S.O. réside dans son antériorité.

De bons résultats thérapeutiques ont été observés par DAVEY *et al.* (198) avec seulement 100 mg de D.D.S.O. par jour. Les réactions lépreuses, les névrites sont moins fréquentes qu'avec la D.D.S. (v).

Au Congrès de Tokyo, BONNIOL (74) notait l'excellente tolérance du D.D.S.O. et proposait de l'employer en thérapeutique collective. Au Sud Viet-nam a été notée l'activité considérable d'une association de D.D.S.O. et d'une thiourée substituée appelée Dialide (114). BUU-HOÏ *et al.* ont encore proposé l'essai de certains dérivés liposolubles du D.D.S.O., et notamment du 4-amino-4'-dihydroxychaulmoogrylaminodiphénylsulfoxyde (115).

b) Sous-produits de fabrication de la D.D.S.

Aux Indes est employé, pour le traitement local des ulcères lépreux, un sous-produit de fabrication de la D.D.S., qui contient de la 4,4'-D.D.S., de la 2,4'-D.D.S. et des impuretés (224) (250).

c) Autres composés (w)

Comme l'indiquent COTTET *et al.* (XXXI), de nombreuses tentatives ont été faites pour remplacer le groupement $—SO_2—$ par d'autres

(u) Observation personnelle.

(v) Résolutions du Congrès de Tokyo : *I.J.L.* 1958, p. 392.

(w) Voir aussi le chapitre « Thiourées substituées ».

groupements contenant ou non du soufre ; parmi ceux-ci, le groupement =CH—C Cl3' identique au groupement actif du D.D.T., forme un composé, le p,p'-aminodiphényltrichloréthane qui inhibe la croissance de Myc. tuberculosis à la concentration de 10 μg/ml (497) (793). Certains dérivés nucléaires chlorés de la D.D.S. se sont montrés hautement bactériostatiques *in vitro* ; parmi ceux-ci le dérivé 3-méthoxy-2 chloro- est aussi efficace *in vivo* que la D.D.S. (377). Une sulfone chlorée, la p. chlorophénylchlorométhylsulfone, a été présentée comme étant un insecticide de contact de valeur (471). Certains diphénylsulfures chlorés ont des propriétés antifongiques (VI) ; ainsi le 2,2'-dihydroxy-5,5'-dichlorodiphénylsulfure est actif sur les mycétomes et n'est pas inhibé par le P.A.B. (171).

Le 4,4'-diaminobenzyle, la diaminobenzophénone ont des propriétés antibactériennes intéressantes (503). Récemment, Trefilova et Postovskij ont trouvé une activité antituberculeuse assez élevée à des dérivés possédant la structure 4-aminodiphényle (838) ; ce même 4-aminodiphényle aurait d'autre part des propriétés cancérigènes (203).

Certains dérivés alcoylaminés de la D.D.S. sont doués de propriétés cardiotoniques (75) (498).

Parmi les sulfones aminées non aromatiques, on ne trouve dans l'ensemble que des substances présentant une faible activité antibactérienne (247), mis à part peut-être des composés du type AlK-SO_2-S-AlK, très actifs *in vitro*, mais inactifs sur la tuberculose expérimentale (73).

Certaines disulfones aromatiques et aliphatiques, enfin, sont *hypnotiques* et *analgésiques* (99) ; leur structure les apparente aux *sulfonals*.

LA D.D.S. ET SES DÉRIVÉS

BIBLIOGRAPHIE

(1) Abbot (Labor.), Raiziss G., Clemence L., Freifelder M. : *U.S. P.*, n° 2256, 575, 1941. — (2) Acklin O. : *Ars medici*, 1946, n° 12. — (3) Adams A.R.D. : *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. and Hyg.*, 1948, *41*, 591-594 ; *I.J.L.*, 1950, 120. — (4) Allday E.J., Barnes J. : *Lancet*, 1951, 4 août, 205-206 ; *T.D.B.*, 1951, 1126. — (5) Allen K.A., Cymerman-Craig J., Diamantis A.A. : The strengths of some organic bases. - *J. Chem. Soc. London*, 1954, 234-236 ; *C.A.*, 1954, 6208 c. — (6) Amstutz : *J.A.C.S.*, 1950, *72*, 3420. — (7) Amstutz, Fehnell, Woods : *J.A.C.S.*, 1947, *69*, 1922. — (7 bis) André L.J. : Etude de l'action de la diamino-diphényl-sulfone sur la falciformation des hématies. - *Méd. trop.*, 1961, *21*, 59-61. — (8) André Thomas J. : *C.R. Soc. Biol.*, 1943, *137*, 38-39. — (9) (Anonyme) : Promin in Hansen's disease. - The Star. U.S. Marine Hospital, Carville, Louisiane, 1942, 5.

(10) (Anonyme) : *Lancet*, 1945, 19 mai, 639. — (11) (Anonyme) : *Rev. bras. leprol.*, 1949, *17*, 3, p. 135. — (12) (Anonyme) : Early experiences with D.D.S. in Man (Editorial, avec collaboration de Long, Brownlee). - *I.J.L.*, 1950, *18*, 247-248. — (13) (Anonyme) : Metabolic fate and determination of sulfones (Editorial, avec collaboration de Lowe, Sr Ross, Smith, Sweet, Titus, Bratton). - *I.J.L.*, 1950, *18*, 248-261. — (14) (Anonyme) : *Lep. India*, 1950, *22*, 39-41 ; *I.J.L.*, 1951, 251. — (15) (Anonyme) : Dosage de la D.D.S. ; technique des I.C.I. Laboratories. - in Merland : *Ann. Biol. clin.*, 1955, *13*, 21-31. — (16) (Anonyme) : Concentration du Sulphétrone et de la D.D.S. dans la peau. - Technique communiquée par Mlle J. Rayroux (auteur inconnu). — (17) (Anonyme) : *Lep. Rev.*, 1951, *22*, 24-25. — (18) (Anonyme) : Notes sur l'état actuel de la sulfonothérapie. - *Rapport annuel Inst. Pasteur de la Guyane*, 1951, pp. 25-28, p. 97, et pp. 70-71 (Cayenne). — (19) (Anonyme) : B.E.L.R.A. Conference on sulfone therapy. - *I.J.L.*, 1952, *20*, 123-126.

(20) (Anonyme) : *Lep. Rev.*, 1952, *23*, 30-35. — (21) (Anonyme) : Official international names for sulfones. - *I.J.L.*, 1955, *23*, 331-332. — (22) (Anonyme) : *Lancet*, 1955, *269*, 6896, p. 916. — (23) (Anonyme) : Oral versus parenteral treatment. (Correspondance, avec collaboration de Molesworth, Beaudiment, Wardekar, Gass, Ross.) - *I.J.L.*, 1956, *24*, 195-202. — (24) (Anonyme) : Mass treatment with D.D.S. by Injection in the French African Federation. - *I.J.L.*, 1956, *24*, 216-218. — (24 bis) (Anonyme) : Methimazole a miracle drug ? - *I.J.L.*, 1960, *28*, 327. — (25) Archibald H.M., Ross C.M. : *J. Trop. Méd. et Hyg.*, 1960, *63*, 25-27. — (26) Arndt, Eistert B. : *Ber. dtsch. Chem. Ges.*, 1941, *74*, 439. — (27) Asano M., Moroe T., Motomatsu H. : *J. Pharm. Soc. Japan*, 1949, *69*, 376-379 ; *C.A.*, 1950, 3080 f. — (28) (Association Brésilienne de Léprologie) : Symposium sur les bases de l'utilisation du B.C.G. dans la prophylaxie de la lèpre ; *T.D.B.*, 1958, 1124. — (29) Auffarth F. : *Süddtsch. Apotheker-Ztg.*, 1948, *88*, n° 5, 127-129 ; *Prod. pharm.*, 1949, *4*, 73.

(30) Austin C.J. : *I.J.L.*, 1950, *18*, 345-349. — (31) Azevedo J.G., Mariano J. : *I.J.L.*, 1948, *16*, 260. — (32) Azevedo J.G., Mariano J. : *Arq. mineiros Leprol.*, 1948, *7*, 139-164. — (33) Azulay R.D. : *I.J.L.*, 1952, *20*, 485-489. — (34) Backer H.J. : *B.S.C.F.*, 1950, *17*, 729. — (35) Bail P. : *Med. Afrique Noire* (Dakar), 1955, 36, p. 7. — (36) Baker B.R., Kadish A.F., Querry M.V. : The isomeric X,X'-diaminodiphénylsulfones. - *J. Org. Chem.*, 1950, *15*, 400-401 ; *I.J.L.*, 1951, *19*, 105. — (37) Barba Rubio J. : *I.J.L.*, 1948, *16*, 264. — (38) Barba Rubio M. : *Bol. Epidemiologico* (Mexico), 1956, *20*, 59-61. — (39) Barba Rubio M. : Sulfone treatment of leprosy. - *VIIth Cong. Intern. Lepr.* (Tokyo), 1958. Abstracts, p. 194.

(40) Barnard, Fabian, Koch : *J. Chem. Soc. London*, 1949, p. 2442. — (41) Barnes J., Barnes E.J. : *Lep. Rev.*, 1951, *22*, 54-56 ; *I.J.L.*, 1952, 285. — (42) Barnes E.J., Barnes J. : *Lep. Rev.*, 1951, *22*, 99-100. — (43) Basom-

BRIO G., MOM A.M., GATTI J.C. : *I.J.L.*, 1948, *16*, 261. — (44) BASSET A. : Comparaison des résultats obtenus dans le traitement de la lèpre par deux sulfones. - Soc. Française Dermatol., 7 avril 1949. — (45) BASSET A. : *Thérapie*, 1951, *6*, 311-322. — (46) BASSET A. : Etat actuel du traitement de la lèpre. - *Sem. Hôp. Paris*, 1952, *28*, 3064-3067. — (47) BASSET A. : *Sem. Hôp. Paris*, 1956, *32*, 143-146 ; *I.J.L.*, 1956, 493. — (48) BASSET A. : *B.S.P.E.*, 1956, *49*, 593-594. — (49) BASSET A., SCHNEIDER J. : *Bull. Soc. française Derm. et Syph.*, 1950, *57*, 299-302 ; *I.J.L.*, 1951, 258.

(50) BASSET A., SCHNEIDER J., BALLE M. : *Bull. Soc. française Derm. et Syph.*, 1949, *56*, 188. — (51) BAUER H. : *J.A.C.S.*, 1951, *73*, 2113. — (52) BEAUVILLAIN A., LAUMONIER R. : Contribution à l'étude de la toxicologie du digalactoside de la 4,4'-D.D.S. - *Arch. int. pharmacodyn.*, 1952, *91*, 260-285 ; *Prod. pharm.*, 1953, 418. — (53) BEINHAUER S.G., JACOB F.M. : *Arch. Derm. et Syph.*, 1949, *60*, 338-340 ; *I.J.L.*, 1950, 437. — (54) BELL E.A., COCKER W., O'MEARA R.A.J. : *Biochem. J.*, 1949, *45*, 373-377. — (55) BELL P.H., ROBLIN R.O. : *J.A.C.S.*, 1942, *64*, 2905. — (56) BEREZELLER (Amides biliaires de la D.D.S.). - *U.S. P.* 2.485.253, 18 oct. 1949 ; *C.A.*, 1950, 2575 e. — (57) BERGEL M. : Mecanismo de la actividad antileprotica de las sulfonas. - *Semana med.* (B.-Aires), 1957, 111/4, 164-171, et *Leprologia*, 1956, *1*, 156-166 ; *I.J.L.*, 1959, 287. — (58) BERNARD E., KREIS B. : *Thérapie*, 1951, *6*, 301-310. — (59) BERNARD E., NOUVION, COLETSOS P.J., KREIS B. : *Bull. Acad. Méd.*, 1950, *134*, 461. — (59 bis) BERTACCINI G. : *I.J.L.*, 1953, *21*, 578.

(60) BERTI F., PEREGO C., RIECKMANN B., RZEPPA H.W. : Diaminodifenilsulfona-bismetilensulfoxilato Na em alto grau de pureza e compostos relacionados para a quimioterapia antileprotica. - *V^e Cong. Intern. Lepr.* (La Havane), 1948. — (61) BERTI F.A., PEREGO C., RZEPPA H.W., RIECKMANN B.H.G. : *Ann. Paulistas Med. Cir.*, 1951, *62* (2), 146. — (62) BERTI F.A., RIECKMANN B., PEREGO C., RZEPPA H.W. : *Mem. Inst. Butantan*, 1948, *21*, 111-116 ; *I.J.L.*, 1951, 104. — (63) BERTI F.A., RIECKMANN B., RZEPPA H.W. : *Rev. bras. leprol.*, 1949, *9* (3), 409. — (64) BERTI F.A., ZITTI, PEREGO C., RZEPPA H.W., RIECKMANN B., RAPP : *Rev. bras. leprol.*, 1952, *20*, 104-115. — (65) BIERWAGEN O., CHIN Y.C., ANDERSON H.H. : *J. Pharm. et Exp. Thér.*, 1951, *101*, 2-3. — (66) BIOCCA E. : *Arquiv. Biol. Sao-Paulo*, 1943, *27*, 89. — (67) BISWAS H.G. : *Lep. India*, 1951, *23*, 70. — (68) BISWAS H.G. : *Lep. India*, 1953, *25*, 141-147 ; *I.J.L.*, 1953, 400. — (69) BISWAS H.G. : *Science et Culture*, 1953, *19*, 214-216 ; *I.J.L.*, 1955, 99.

(70) BLAAUW K.H. : *Med. J. Malaya*, 1955, *9*, 292-317 ; *T.D.B.*, 1956, 66 ; *I.J.L.*, 1956, 234. — (71) BLOIS J.J. : La sulfamide libre du sang. - *Thèse Doct.* Bordeaux, 21-7-1939. — (72) BOHME, WAGNER B. : *Ber. dtsch. Chem. Ges.*, 1942, *75*, 606. — (73) BOLDYREV B.G., GINZBURG T.S., DRABKINA R.O. (Activité antituberculeuse des éthers d'acides thiosulfonés). - *Dokl. Akad. Nauk. S.S.S.R.*, 1957, *114*, n° 5, 1014-1016 ; *Prod. pharm.*, 1958, 364. — (74) BONNIOL P. : Campagne antilépreuse dans l'île de Madagascar. - *VIIth Cong. Intern. Lepr.* (Tokyo), 1958. Abstracts, p. 217. — (75) BOVET D., TREFOUEL J., BEAUGEARD : Propriétés cardiotoniques de la diéthyl-amino-4-amino-4'-diphénylsulfone (2489 F). - *C.R. Acad. Sci.*, 1946, *222*, 1520-1522 ; *B.S.C.F.*, 1947, 423. — (76) BOYER F. : *Ann. I.P.*, 1948, *75*, 181. — (77) BOYER F. : Etude du mode d'action de cinq sulfones hydrosolubles dérivées de la 4,4'-diaminodiphénylsulfone. - *Thèse Doct. Univ.* Paris, juin 1951. — (78) BOYER F., CAUCHY L., VERGE J. : *C.R. Soc. Biol.*, 1951, 7 juillet, p. 1001. — (79) BOYER F., RIST N., SAVIARD M. : Recherches sur le mode d'activité des sulfones combinées. I) Activité bactériostatique *in vitro*. - *Ann. I.P.*, 1949, *77*, 680-687 ; *I.J.L.*, 1951, 255.

(80) BOYER F., SAVIARD M. : Etude expérimentale de nouveaux dérivés alcoylaminés de la D.D.S. — *B.S.P.E.*, 1957, *50*, 607-617. — (81) BOYER F., SUREAU B. : *B.S.C.B.*, 1954, *36*, 1241-1244 ; *C.A.*, 1955, 5665 i. — (82) BOYER F., TROESTLER J., RIST N., TABONE J. : Recherches sur le mode d'activité des sulfones. II) Etude analytique. - *Ann. I.P.*, 1950, *78*, 140-143. — (83) BRADBURG F.R., JORDAN D.O. : *Biochem. J.*, 1942, *36*, 287-292. — (84) BRAGA R.P. : *Arq. Serv. Nac. Lepra* (Rio-J.), 1946, *4*, 3, 108. — (85) BRATTON A.C., MARSHALL E.K. : *J. Biol. Chem.*, 1939, *128*, 537-550. — (86) BRENES IBARRA A. : *I.J.L.*, 1948, *16*, 265. — (87) *British Pharmaceutical Codex*, 1949. Supplément, 1952. *Dapsonum*, pp. 18-19. — (88) *British Pharmaceutical Codex*, 1959. — (89) BRODIE B.B., HOGBEN C.A.M. : Some physico-chemical factors in drug action. - *J. Pharm. London*, 1957, *9*, 345-380 ; *Prod. pharm.*, 1958, 262.

(90) Brouet G., Cottet J., Marche J., Bertourne C., Restillini J. : *Paris Méd.*, 1950, *40*, 60. — (91) Brouet G., Marche J. : *Thérapie*, 1951, *6*, 332-338. — (92) Browne S.G. : *I.J.L.*, 1955, *23*, 284-289. — (93) Browne S.G. : *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. and Hyg.*, 1959, *53*, 495-505 ; *T.D.B.*, 1960, 378. — (94) Brownlee G. : Sulphetrone : therapeutics and toxicology. - *Lancet*, 1948, juillet, 131-134 ; *I.J.L.*, 1949, *17*, 73-75 ; *B.I.P.*, 1951, 810. — (95) Brownlee G. : *I.J.L.*, 1949, 17, 111-112. — (96) Brownlee G. : *Prensa med. Argent.*, 1950, *37*, 1935-1937. — (97) Brownlee G., Green A.F., Woodbine M. : Sulphetrone. A chemotherapeutic agent for tuberculosis. Pharmacology and chemotherapy. - *Brit. J. Pharmacol.*, 1948, *3*, 15-28 ; *Prod. pharm.*, 1949, 267. — (98) Brownlee G., Kennedy C.R. : *Brit. J. Pharmacol.*, 1948, *3*, 29-36 ; *B.I.P.*, 1949, 535, et *Brit. J. Pharmacol.*, 1948, *3*, 37-43 — (99) Buchi J., Prost M. : *A.P.F.*, 1954, *12*, 241-249 ; *Prod. pharm.*, 1954, 723.

(100) Buckles R.E. : *J. Chem. Educ.*, 1954, *31*, 36-37 ; C.A., 1954, 4897 f. — (101) Buckwalter F. : Communication personnelle, 1959. — (102) Burton : *J. Chem. Soc. London*, 1946, 542. — (103) Bushby S.R.M. : Studies with Hydnosulfone - cité par Bushby (cf. réf. n° XXI), 1957. — (104) Bushby S.R.M., Woiwod A.J. : Excretion products of 4,4'diaminodiphénylsulfone. - *Amer. Rev. Tuberc.*, 1955, *72*, 123-125. — (105) Bushby S.R.M., Woiwod A.J. : The identification of the major diazotizable metabolite of 4,4'D.D.S. in rabbit urine. - *Biochem. J. G. B.*, 1956, *63*, n° 3, 406-408. — (106) Butt L.T. : Melting point of D.D.S. - *J. Pharm. London*, 1953, *5*, 568 ; *C.A.*, 1953, 11659 h. — (107) Buttle G.A.H. : Communication personnelle rapportée par J. Lowe. - *Lep. Rev.*, 1952, *23*, 4-29. — (108) Buttle G., Dewing T., Foster G., Gray W., Smith S., Stephenson D. : *Biochem. J.*, 1938, *32*, 1161. — (109) Buttle G., Stephenson D., Smith S., Dewing T., Foster G. : *Lancet*, 1937, *1*, 1331-1334.

(110) Buu-Hoi N.P. : 4,4'diaminodiphenylsulfoxyd, a potential agent for the chemotherapy of leprosy. — *Mem. VIe Cong. Intern. Lepr.* (Madrid), 1953, p. 223 ; *I.J.L.* 1953, 567. — (111) Buu-Hoi N.P. : The selection of drugs for chemotherapy research in leprosy. - *I.J.L.*, 1954, *22*, 16-21 ; *B.I.P.*, 1956, 2727. (112) Buu-Hoi N.P., Loc T.B., Xuong N.D. : *B.S.C.F.*, 1956, 11-12, 1710-1713. — (113) Buu-Hoi N.P., Khuyen N.B., Xuong N.D. : *Bull. Acad. Méd.*, 1955, *139*, 275-280. — (114) Buu-Hoi N.P., Khuyen N.B., Xuong N.D .: *Bull. Acad. Méd.*, 1957, *141*, 204-210 ; *T.D.B.*, 1957, 832. — (115) Buu-Hoi N.P., Xuong N.D., Tien N.B. : Compounds of potential interest for the chemotherapy of leprosy. - *J. Org. Chem.*, 1956, *21*, 415-418. — (116) Callomon : *Amer. Rev. Tuberc.*, 1943, *47*, 97. — (117) Callomon-Groskin : *Amer. Rev. Tuberc.*, 1943, *47*, 17. — (118) Cannata C. : *Arch. italiano Derm., Sifilog. e Venereol.*, 1949, *22*, 2948 ; *I.J.L.*, 1951, *19*, 102. — (119) Cannata C. : Solfone e potere fagocitario. Ricerche sperimentali. - *Minerva derm.* (Torino), 1952, *27*, 65-69 ; *I.J.L.*, 1954, 242.

(120) Cannata C. : *Zentralbl. Haut. u. Geschlecht. Kr.*, 1953, *85*, 52. — (121) Cap J. : Communication personnelle, 1956. — (122) Carminati : *Boll. ist. sieroter. Milan*, 1953, *32*, 17-28 ; *C.A.*, 1954, 865 i. — (123) Carpenter C.M., Stockinger H.E., Shurland L.G., Ackerman H. : Chemotherapy of murine leprosy. - *I.J.L.*, 1948, *16*, 268-269, et *Amer. Rev. Tuberc.*, 1949, *60*, 359-365 ; *T.D.B.*, 1950, 52. — (124) Caspani R. : *Farmaco*, 1947, *2*, 387-396. — (125) Castorina G. : *Farmaco*, 1946, *1*, 397. — (126) Castorina G. : *Farmaco*, 1951, *6*, 316 et 323. — (127) Castro I., Almeida S. : *Bol. Serv. Nac. Lepra*, 1953, *12* (3), 218. — (128) Cavier R. (Sulfones dans la toxoplasmose). - *Prod. pharm.*, 1958, *13*, 239-240. — (129) Chala H., Ignacio J. : *I.J.L.*, 1948, *16*, 263. — (129 bis) Chambon M., Pourtoy H. : *Lyon pharm.*, 1956, numéro spécial, n° 7, 23-28.

(130) Chang Y.T. : *Folia Pharmacol. Japon.* (Publ. 1953). - 1952, *48*, 336-347 ; Breviaria 33, — et 1952, *48*, 363-376 ; Breviaria 36. - Résumés in : *C.A.*, 1953, 11534 i et 11535 a. — (131) Chang Y.T. : *I.J.L.*, 1954, *21*, 57-71. — (132) Chang Y.T. : *I.J.L.*, 1956, *24*, 307-314. — (133) Chang Y.T., Wolcott R.R., Doull J.A. : *Med. Clin. N. America*, 1954, *38*, 599-610 ; *I.J.L.*, 1954, *22*, 234. — (134) Chatellier J. : Les sulfones iodées en odonto-stomatologie. Entretiens de Bichat, 1949. — (135) Chatterjee K.R., Poddar R.K. : Preferential uptake of sulphone by affected skin tissue of leprosy patients as detected by a tracer method. - *Nature G.B.*, 1956, *178*, n° 4537, 799-800 ; *T.D.B.*, 1957, 176. — (136) Chatterjee K.R., Poddar R.K. : Radioactive

tracer studies on uptake of diaminodiphenylsulfone by leprosy patients. - *Proc. Soc. exp. Biol. et Med.*, 1957, *94*, 122-125 ; *I.J.L.*, 1957, 299 ; *T.D.B.*, 1957, 702 ; *B.I.P.*, 1958, 1976. — (137) CHATTERJEE K.R., PODDAR R.K. : Autoradiographic observations on the uptake of diaminodiphenylsulfone in tissues of leprosy patients. - *Bull. Calcutta Sch. Trop. Med.*, 1957, 5/4, 158-159. — (138) CHATTERJEE S.N. : *Lep. India*, 1949, *21*, 81-82 ; *I.J.L.*, 1949, 356. — (139) CHATTERJEE S.N. : *J. Indian Med. Assoc.*, 1950, *20*, 19-21 ; *I.J.L.*, 1952, 285.

(140) CHATTERJEE S.N. : *Internat. Med. Abst. et Rev. Calcutta*, 1951, *9*, 20-26 ; *I.J.L.*, 1952, 155. — (141) CHATTERJEE S.N. : Mechanism of action of the sulfones. — *I.J.L.*, 1953, *21*, 251-252. — (142) CHAUSSINAND R. : Thérapeutique de la lèpre. - Expansion Sci. Française, Paris, 1950. — (143) CHAUSSINAND R., BOURCART N. : *Presse médicale*, 1959, *67*, 1534 ; *B.I.P.*, 1960, 60, 06520. — (144) CHAUSSINAND R., VIETTE M., KRUG G. : *Ann. I. P.*, 1953, *84*, 431-434. — (145) CHEN K.K., ANDERSON R.C., STELDT F.A., MILLS C.A. : Environmental temperature and drug action in mice. - *J. Pharm. and Exp. Ther.*, 1943, *79*, 127-132 ; *Prod. pharm.*, 1960, 7. — (146) CHENEVEAU R. : La lutte contre la lèpre en A.E.F. - *Méd. Afrique Noire* (Dakar), 1958, *5*, 335-338 ; *T.D.B.*, 1959, 454. — (147) CHIARLO C., COSTA G., MORETTI E. : *Arch. italiano Sci. Farmacol.*, 1957, *7*, 167-173. — (148) CHINOIN GYOGYSZER ES VEGYESZETI TERMEKEK GYARA : Hung. P. 121910, 1939. — (149) CHIYUTO S. : *Mont. Bull. Bur. Health* (Manila), 1933, *13*, 5 ; *Arq. Serv. Nac. Lepra* (Rio-J.), 1946, *4*, 3, 341.

(150) CHOUDHURY B.N. : *Calcutta Med. J.*, 1949, *46*, 179-193 ; *I.J.L.*, 1951, 251. — (151) CIBA Ltd : Diaminodiphénylsulfone. - *Swiss*, 243, 601, janv., 16, 1947 ; *C.A.*, 1949, 7960 e. — (152) CIBA : Quelques mots sur la prophylaxie de la lèpre. - *C.R. mensuels Ciba*, Bâle, numéro spécial, mars 1959, vol. 4, pp. 2-7. — (153) CILAG : *B.F.* 955144, 1949. — (154) CIMA, VISENTINI : Atti ist. veneto sci., lettere ed arti, classe sci. mat. e nat., 1952-53, *111*, 29-36 ; *C.A.*, 1954, 10221 f. — (155) ÇINTAN B. : *Turk. Tip. Cem. Mec.*, 1955, *21*, 409-412 (en turc, résumé français). — (156) CIOCCA B., CAGNASSO RAVAZZONI C., CANONICA L. : *Chim. e Ind. Milan*, 1946, *28*, 42-45 ; *Prod. pharm.*, 1947, 24. — (157) CIOCCA B., CARMAGNOLA L. : Chemica e Industria, 1944, *26*, 7. — (158) CLAY M., CLAY A. : *Lancet*, 1948, *255*, 180. — (159) COCCHI C., PASQUINUCCI G. : *Rev. Clin. Ped.*, 1948, *46*, 1, et *Bull. O.M.S.*, 1950, *3*, 215.

(160) COCHRANE R.G. : *I.J.L.*, 1934, *2*, 385-394 ; *Arq. Serv. Nac. Lepra* (Rio-J.), 1946, *4*, 3, 341. — (161) COCHRANE R.G. : *British Med. J.*, 1947, july, 110-111, et *I.J.L.*, 1948, *16*, 412-413. — (162) COCHRANE R.G. : *I.J.L.*, 1949, *17*, 283-293. — (163) COCHRANE R.G. : *I.J.L.*, 1948, *16*, 139-144. — (164) COCHRANE R.G. ; *I.J.L.*, 1949, *17*, 299-304. — (165) COCHRANE R.G. (avec J. LOWE et G. BROWNLEE) : *I.J.L.*, 1950, *18*, 92-93. — (166) COCHRANE R.G. : *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. and Hyg.*, 1952, *46*, 122-126 ; *I.J.L.*, 1952, 404. — (167) COCHRANE R.G. : *I.J.L.*, 1954, *22*, 353. — (168) COCHRANE R.G. : *I.J.L.*, 1956, *24*, 195. — (169) COCHRANE R.G. : *I.J.L.*, 1959, *27*, 68-72.

(170) COCHRANE R.G., RAMANUJAM K., PAUL H., RUSSEL D. : *Lep. Rev.*, 1949, *20*, 4-64 ; *I.J.L.*, 1949, 354. — (171) COCKSHOTT W.P. : *West African Med. J.*, 1957, 6, 3, 101-107 ; *B.S.P.E.*, 1958, 809. — (172) COELHO J.T., SALOMAO A. : *I.J.L.*, 1948, *16*, 268. — (173) COLEBROOK, KENNY : *J. of Amer. Med. Ass.*, 1937, *108*, 953. — (174) COMBES F.C., REISCH M. : *British J. Derm.*, 1957, *69*, 25-27 ; *I.J.L.*, 1957, 294. — (175) COMBES F.C., SCOTT M.J. : *A.M.A., Arch. Derm. et Syph.*, 1952, *66*, 748-749 ; *I.J.L.*, 1953, 276. — (175 bis) COMRIE A.M., STENLAKE J.B. : *J. Pharm. London*, 1961, *13*, 26-33. — (176) CONNOLLY E.M. : *East African Med. J.*, 1951, *28*, 278-279 ; *I.J.L.*, 1933, 120. — (177) CONTRERAS, GUILLEN, TERENCIO, TARABINI : *Fontilles*, 1956, *4*, 89. — (178) CONTRERAS DUENAS F., GUILLEN PRATS J., TORRELLA E. : *Fontilles*, 1949, *2*, 305-311 ; *I.J.L.*, 1951, 381. — (179) CONVIT J., LAPENTA P., CHAVEZ L., PEREZ RIERA J.J., BLOMENFIELD E. : *I.J.L.*, 1948, *16*, 262.

(180) CONVIT J., MEDINA J.A., LAPENTA P., DE BLUMENFELD E. : Tratamiento de la lepra con sulfonas. - *Memoria de las 11e Jornadas Venezolanas de Venereologia, Dermatologia, y Lepra*, Caracas, 10-16 mai 1951, pp. 345-358. — (181) CORNBLEET T. : *A.M.A., Arch. Derm. et Syph.*, 1951, *64*, 684-687 ; *I.J.L.*, 1952, 425. — (182) CORNBLEET T., COHEN D. : *Arch. Dermat. et Syph.*, 1951, *63*, 531 ; *I.J.L.*, 1951, 256. — (183) COTEREAU H.Y., MARQUISET J.P., CHASLOT

M., Delamarre E. : *C.R. Soc. Biol.*, 1955, n° 11-12, 1142-1146. — (184) Cotereau H.Y., Marquiset J.P., Chaslot M., Delamarre E. : *C.R. Soc. Biol.*, 1955 (paru en 1956), *149*, n° 21-22, 1950-1953. — (185) Cottet J. : Les sulfones en thérapeutique. - *Gazette méd. France*, 1950, *57*, 287. — (186) Cowdry E.V., Ruangsiri G. : Influence of promin, starch and heptaldehyde on experimental leprosy in rats. - *Arch. Pathology*, 1941, *32*, 632-640 ; *I.J.L.*, 1942, 163. — (187) Cross J.B. : *Proc. Soc. exp. Biol. and Med.*, 1951, *76*, 548 ; *I.J.L.*, 1952, 424. — (188) Cross J.B. : *American J. Trop. Med. and Hyg.*, 1952, *1*, 593-597 ; *I.J.L.*, 1954, 240. — (189) Currie C. : Short and long acting sulphones by intramuscular injection. - *Lep. Rev.*, 1959, *30*, 220-233 ; *T.D.B.*, 1960, 140.

(190) Cymerman-Craig J., Rubbo S.D., Pierson B.J. : Chemical constitution and antituberculous activity. I) Primary aromatic amines. - *Brit. J. exp. Path.*, 1954, *35*, 478-786 ; *B.I.P.*, 1955, p. 1536. II) Bases possessing the diphenyl structure. - *Brit. J. exp. Path.*, 1955, *36*, 254-260. III) Heterocyclic bases. - *Brit. J. exp. Path.*, 1955, *36*, 261-267. (*Résumés de II et III*) - in : *B.I.P.*, 1956, 146. — (191) Da Costa G., Diniz O. : *I.J.L.*, 1947, *15*, 349. — (192) Daguet G.L. : Contribution à l'étude du traitement de la lèpre par un dérivé cinnamylidénique de la D.D.S. - Arnette, Paris, 1950. — (193) Daisy : *Lep. Rev.*, 1948, *19*, 55. — (194) Daudén Sala C. : *Mem. VI^e Cong. Intern. Lepr.* (Madrid), 1953, pp. 212-215. — (195) Davey T.F. : *Lep. Rev.*, 1948, *19*, 55-61 ; *I.J.L.*, 1950, 435. — (196) Davey T.F. : *Lep. Rev.*, 1956, *27*, 6-18. — (197) Davey T.F. : *Lep. Rev.*, 1956, *27*, 6-18 (identique à réf. précédente). — (198) Davey T.F., Kissaun A.M., Moneta G. : The treatment of leprosy with Diaminodiphenylsulphoxide : a progress report. - *Lep. Rev.*, 1957, *28*, 51-59 ; *Prod. pharm.*, 1957, 656 ; *T.D.B.*, 1957, 831. — (199) Davies P. : Fatal poisoning with udolac (diaminodiphenylsulfone). - *Lancet*, 1950, *258*, 905-906 ; *C.A.*, 1951, 7253 g.

(200) Davison A.R. : Sulphetrone. - *South Africa Leprosy Conf. Pretoria*, 19-20 oct. 1948 ; *I.J.L.*, 1949, 122. — (201) Davison A.R. : *I.J.L.*, 1955, *23*, 1922. — (202) Davison A.R. : Injectable sulphone. - *Lep. Rev.*, 1957, *28*, 148-149 ; *I.J.L.*, 1959, 92 ; *T.D.B.*, 1957, 52 ; *Prod. pharm.*, 1958, 317. — (203) Deichmann W.B. et coll. (Action cancérigène du p. aminodiphényle chez le chien.) - *Industrial Medicine and Surgery*, 1958, *25*, janvier, 1. — (204) Deliwala C.V., Ganapathi K., Rajagopalan S. : *Proc. Indian Acad. Sci.*, 1950, *31 A*, 21-30 ; *C.A.*, 1950, 7439. — (205) Denepoux R. : Tuberculose pulmonaire et essais thérapeutiques par l'association streptomycine-P.A.S.-sulfone. - *Thèse Doct. Méd.* Lyon, 1950. — (206) Derouaux G. : Contribution à l'étude expérimentale des bases rationnelles de la sulfamidothérapie. - Ed. J. Duculot (Gembloux), 1950. — (207) Dervichian G. : Physicochimie de l'action biologique des agents chimiques. - Exposés annuels de biochimie médicale, 16^e série, Masson, Paris (pp. 185-214). — (208) Desforges J.F., Thayer W.W., Dawson J.P. : *American J. Med.*, 1959, *27*, 132-136 ; *I.J.L.*, 1960, 92. — (209) Deutsche Hydrierwerke A.G. - B.F. n° 882.877, 4-6-42, 8-3-43, 17-6-43 ; *Prod. pharm.*, 1944, 3 D.

(210) Dharmendra : *I.J.L.*, 1948, *16*, 266. — (211) Dharmendra : *I.J.L.*, 1950, *18*, 533. — (212) Dharmendra : *Indian Med. Gaz.*, 1950, *85*, 348-360 ; *I.J.L.*, 1951, 98. — (213) Dharmendra : *Lep. India*, 1950, *22*, 56-89 ; *I.J.L.*, 1951, 251. — (214) Dharmendra : The trend to DD.S. - *I.J.L.*, 1952, *20*, 258. — (215) Dharmendra : *Lep. India*, 1958, *30*, 9 ; *I.J.L.*, 1959, 283. — (216) Dharmendra, Chatterjee K.R. : *Lep. India*, 1948, *20*, 71-75 ; *T.D.B.*, 1948, 793. — (217) Dharmendra, Chatterjee K.R. : *Bull. Calcutta Sch. Trop. Med.*, 1955, 3/4, 175 ; *I.J.L.*, 1957, 429. — (218) Dharmendra, Chatterjee K.R. : *Lep. India*, 1955, *27*, 230-233 ; *T.D.B.*, 1956, 53, 6. — (219) Dharmendra, Chatterjee K.R. : 2,2'Dihydroxy-4,4'diaminodiphenylsulfone in the treatment of leprosy. - *Bull. Calcutta Sch. Trop. Med.*, 1956, *4*, 28 ; *I.J.L.*, 1958, 81.

(220) Dharmendra, Chatterjee K.R., Bose R. : Diaminodiphenylsulfone (D.D.S.) in the treatment of leprosy : Pharmocological aspects. - *Lep. India*, 1950, *22*, 174-201 ; *I.J.L.*, 1951, 377. — (221) Dharmendra, Chatterjee K.R., Bose R. : *Lep. India*, 1954, *26*, 65-66 ; *I.J.L.*, 1955, 99 ; *T.D.B.*, 1954, 942. — (222) Dharmendra, Chatterjee S.N. : *Lep. India*, 1953, *25*, 257-258 ; *T.D.B.*, 1954, 276. — (223) Dharmendra, Chatterjee S.N., Sen N. : *Lep. India*, 1951, *23*, 154-160 ; *I.J.L.*, 1953, 412. — (224) Dharmendra, Chatterjee S.N., Sen N.R. : *Lep. India*, 1955, *27*, 180-185 ; *I.J.L.*, 1956, 237. — (225) Dharmendra,

DEY W.C. BOSE R., KAPUR P.L. : *I.J.L.*, 1950, *18*, 309-331. — (226) DHARMENDRA, SEN N., CHATTERJI S.N. : *Lep. India* 1950, *22*, 112-128 ; *I.J.L.*, 1951, 250. — (227) DI MARCO A., BORETTI G., FUOCO L., ZAVAGLIO V. : *Arch. int. pharmacodyn.*, 1951, *86*, 255-266 ; *Prod. pharm.*, 1952, 187, et *Farmaco*, 1951, *6*, 452-462. — (228) DI MARCO A., TAVIANI L., ZAVAGLIO V. : *Sperimentale*, 1953, *103*, 275-281 ; *C.A.*, 1954, 10226 f. — (229) DINIZ O., COSTA CARVALHO G. : *Arq. Serv. Nac. Lepra* (Rio-J.) 1946, *4*, 3, 135.

(230) DOBSON F., WILLIAMS R.T. : *Biochem. J.*, 1946, *40*, 215 - 1947, *41*, 1 — et : WILLIAMS R.T. : *Biochem. J.*, 1946, *40*, 219 - 1947, *41*, 2. — (231) DONOVICK R., BAYAN A., HOWRE D. : *Amer. Rev. Tuberc.*, 1952, *66*, 219-227 ; *C.A.*, 1954, 2234 g. — (232) DONY J. : Considérations sur les épreuves de stérilité. - *Pharm. Acta Helv.*, 1958, n° 1. — (232 bis) DONY J. L'HOEST G. : Contrôle de stérilité des préparations huileuses. - *J. pharm. Belgique*, 1961, *43*, 66-80. — (233) DOUB L., YOUMANS G.P. : *Amer. Rev. Tuberc.*, 1950, *61*, 407-421 ; *B.I.P.*, 1950, 746. — (234) DOULL J.A. : *I.J.L.*, 1954, *22*, 377-402. — (235) DOULL J.A. : Treatment of acute Sulfone poisoning. - *Lep. Briefs*, 1957, n° 2, p. 6. — (236) DOULL J.A. : Current status of the therapy of leprosy. - *J.A.M.A.*, 1960, *173*, 4, 363-373 ; *I.J.L.*, 1960, 485. — (237) DOULL J.A., RODRIGUEZ J.N., DAVISON A.R., TOLENTINO J.G., FERNANDEZ J.V. : *I.J.L.*, 1957, *25*, 173-192. — (238) DREISBACH J.A. : *Lep. Rev.*, 1952, *23*, 101-106. — (239) DRICOT Ch. : *Bruxelles-Méd.*, 1952, *9*, 452-456.

(240) DROUHET E. : *Sem. Hôp.* Paris, 1957, n° 13/2, 28 févr., 848/SP 148. — (241) (Drug Trade News) : Promin is called best drug so far used for leprosy. - *Drug trade news*, 1945, *20*, 42. — (242) DUARTE L.G., DE MELLO P.H. : *Rev. bras. leprol.*, 1953, n° 3, 207-220 ; *T.D.B.*, 1954, 698. — (243) DUBOS J.R. : The bacterial cell. - *Harvard University Press*, Ed. 1947, p. 284. — (244) DUBOST P. : Dosage de la D.D.S. dans le muscle. - Communication personnelle, 1953. — (245) DUCHENNE M.J. : Sur l'essai de stérilité des préparations pharmaceutiques. - *A.P.F.*, 1959, *17*, 146-173. — (246) DUREL P., DUBOST P. : *Ann. de Médecine*, 1939, *46*, 56. — (247) EDWARDS D., STENLAKE J.B. : *J. Pharm. London*, 1955, *7*, 852-861 ; *Prod. pharm.*, 1956, 416 ; *B.I.P.*, 1956, 2596 ; *J. pharm. Belg.*, 1956, 483. — (248) EGGER P. : *Helv. Med. Acta*, 1945, *12*, 667-672. — (249) EKAMBARAM V. : *Lep. Rev.*, 1958, *29*, 102-110 ; *I.J.L.*, 1958, 283 ; *T.D.B.*, 1958, 774.

(250) EKAMBARAM V., SHARMA C.S.G. : *Lep. Rev.* 1960, *31*, 35-39 ; *T.D.B.*, 1960, 485. — (251) ELI LILLY & C° (KHARASCH, REINMUTH) : *U.S. P.* 2268754, 1942. — (252) ENESCO M. : Activité antimicrobienne de la 4,4'diamino-2,2'-dihydroxyphénylsulfone. - *C.R. Soc. Biol.*, 1951, *145*, n° 9-10, 65-7. — (253) ERICKSON P.T. : *Publ. Hlth Rep.*, 1950, *65*, 1147-1157. — (254) ERICKSON P., JOHANSEN F. : *I.J.L.*, 1948, *16*, 147-156. — (255) ERICKSON P.T., WOLCOTT R.R., JOHANSEN F.A. : New-Orleans Med. and Surg. J., 1948, *100*, 475 ; *I.J.L.*, 1948, 503. — (256) (Fabrica Española de Productos Quimicos y Farmaceuticos) : Span., 199, 822, 29 févr. 1952. — (257) FAGET G.H., POGGE R.C. : *New-Orleans Med. and Surg. J.*, 1945, *98*, 145-150. — (258) FAGET G.H., POGGE R.C. : The therapeutic effect of Promin in leprosy. - *Publ. Hlth Rep.*, 1945, *60*, 1165 ; *B.I.P.*, 1947, 706. — (259) FAGET G.H., POGGE R.C., JOHANSEN F.A. : *Publ. Hlth Rep.*, 1946, *61*, 960-963.

(260) FAGET G.H., POGGE R.C., JOHANSEN F.A., DINAN J.F., PREJEAN B.M., ECLES C.G. : The Promin treatment of leprosy ; a progress report. - *Publ. Hlth Rep.*, 1943, *58*, 1729-1741 ; *I.J.L.*, 1943, 52. — (261) FAGET G.H., POGGE R.C., JOHANSEN F.A., FITE G., PREJEAN B., GEMAR F. : *I.J.L.*, 1946, *14*, 30. — (262) FARRIS G., CHIARLO B. : Sull'attivita terapeutica di un derivato sulfonico bisazoico nel tratamento della lepra. - *Dermatologia*, 1955, 6 (9), 289. — (263) FEBVRE P. : *Bull. Soc. Pharm.* Marseille, 1956, *5*, n° 17, 75-79. — (264) FEHNEL, CARMACK : *J.A.C.S.*, 1950, *72*, 1292. — (265) FELDMAN W.H., HINSHAW H.C. : *British Med. J.*, 1946, *278*, 1. — (266) FELDMAN W.H., HINSHAW H.C., MOSES H.E. : *Proc: Staff. Meet. Mayo Clinic*, 1940, *15*, 695-699, et 1941 *16*, 187, — et FELDMAN W.H., HINSHAW H.C. : *Amer. Rev. Tuberc.*, 1945, *51*, 268. — (267) FELDMAN W.H., HINSHAW H.C., MOSES H.E. : *Arch. Path.*, 1943, *36*, 64. — (268) FELDMAN W.H., HINSHAW H.C., MOSES H.E. : *Amer. J. Med. Sci.*, 1944, *207*, 290. — (269) FELDMAN W.H., KARLSON H.G., HINSHAW H.C. : *Proc. Staff. Meet. Mayo Clinic*, 1947, *22*, 118.

(270) FENNEL E.A. : Sulfa and sulfone excretion ; a method of measurement. - *Proc. Staff. Meetings, The Clinic*, Honolulu, 1947, *13*, 140-144 ; *I.J.L.*, 1948,

504. — (271) FENNEL E.A. : Elimination of sulfones and sulfonamides. - *I.J.L.*, 1948, *16*, 504. — (272) FERNANDEZ J.M.M., CARBONI E.A. : *I.J.L.*, 1946, *14*, 19-29. — (273) FERNANDEZ J.M.M., CARBONI A.E. : *I.J.L.*, 1948, *16*, 260. — (274) FERNANDEZ J.M.M., CARBONI E.A., TOMASSINO P., GIMENEZ M.M. : *I.J.L.*, 1948, *16*, 319-327 ; et : *Rev. Med. Rosario*, 1949, *39*, 10-18 ; *I.J.L.*, 1951, 383. — (275) FÉRON J. : *B.S.P.E.*, 1956, *49*, 591-592. — (276) FERRY, BUCK, BALTZLY : *Org. Synth.*, 1942, *22*, 31. — (277) FILDES P. : A rational approach to research in chemotherapy. - *Lancet*, 1940, 1, 955-957. — (278) FIOL H., JONQUIERES E.D.L., BRUSCO C., MELAMED A., FIRPO C. : *Rev. argentina Dermatosif.*, 1947, *31*, 531-537 ; *I.J.L.*, 1948, 501. — (279) FIOL H., MANZI R. : *Leprologiá*, 1956, 1, 72-74.

(280) FITE G.L. : *I.J.L.*, 1941, *9*, 193. — (281) FITE G.L., GEMAR F. : *I.J.L.*, 1947, *15*, 431-439. — (282) FLETCHER A.G., SHIRALKAR W.B. : *Lep. India*, 1956, *28*, 50-52 ; *T.D.B.*, 1956, 1352. — (283) FLEURY P. (Dosage des sulfamides dans les liquides de l'organisme). - Fiches techniques de chimie biologique. Vega, Paris. (Généralités, fiche n° 5.) — (284) FLEURY R. : *Ann. Biol. clin.*, 1951, *9*, 201-204. — (285) FLOCH H. : *I.J.L.*, 1948, 16, 263. — (286) FLOCH H. : *Rev. Col. Méd. Chir.*, 1948, *20*, 90-94. — (287) FLOCH H. : *Arch. I.P. Guyane*, n° 233 et n° 235, 1951 ; *I.J.L.*, 1952, 400, et *B.S.P.E.*, 1951, *44*, 722-726. — (288) FLOCH H. : *B.S.P.E.*, 1952, 45, 712-717, et *B.S.P.E.*, 1953, *46*, 270-276 ; *B.I.P.*, 1954, 1025. — (289) FLOCH H. : *Arch. I.P. Guyane*, 1952, n° 263.

(290) FLOCH (H.) : *Arch. I.P. Guyane*, 1952, n° 264. — (291) FLOCH H. : *Bull. Acad. Méd.*, 1952, 22-29 avril, 221-225. — (292) FLOCH H. : *B.S.P.E.*, 1952, *45*, 757. — (293) FLOCH H. : *Arch. I.P. Guyane*, 1955, n° 359. — (294) FLOCH H. : *B.S.P.E.*, 1955, *48*, 396. — (295) FLOCH H. : *I.J.L.*, 1956, *24*, 145. — (296) FLOCH H. : *Arch. I.P. Guyane*, 1956, n° 390. — (297) FLOCH H. : *Bull. Acad. Méd.*, 1956, *140*, 483. — (298) FLOCH H. : *Arch. I.P. Guyane*, 1956, n° 401. — (299) FLOCH H. : *Arch. I.P. Guyane*, 1957, n° 429, et *Arq. mineiros Leprol.*, 1957, 17/3, 281.

(300) FLOCH H., CAMAIN R. : *Arch. I.P. Guyane*, 1947, n° 160. — (301) FLOCH H., CAMAIN R. : *Arch. I.P. Guyane*, 1948, n° 179. — (302) FLOCH H., CAMAIN R. : *Bull. Acad. Méd.*, 1948, *132*, 606. — (303) FLOCH H., DEHEZ F. : *Arch. I.P. Guyane*, 1956, n° 400. — (304) FLOCH H., DEHEZ F. : *B.S.P.E.*, 1956, *49*, 1089. — (305) FLOCH H., DEHEZ F. : *B.S.P.E.*, 1956, *49*, 1093. — (306) FLOCH H., DEHEZ F., MAILLOUX M. : *Arch. I.P. Guyane*, 1956, n° 407. — (307) FLOCH H., DEHEZ, MAILLOUX M. : *B.S.P.E.*, 1956, *49*, 855. — (308) FLOCH H., DENIEL H., DESTOMBES P. : *B.S.P.E.*, 1950, *43*, 162. — (309) FLOCH H., DESTOMBES P. : Traitement de la lèpre par la diaminodiphénylsulfone (1358 F). - *B.S.P.E.*, 1949, *42*, 434, — et *Bull. Acad. Méd.*, 1949, *133*, 563, — et *I.J.L.*, 1949, *17*, 367, — et *Arch. I.P. Guyane*, 1949, n° 190. (Discussion priorité de publication : *I.J.L.*, 1950, *18*, 534.)

(310) FLOCH H., DESTOMBES P. : *Arch. I.P. Guyane*, 1949, n° 192. — (311) FLOCH H., DESTOMBES P. : *Arch. I.P. Guyane*, 1949, n° 200. — (312) FLOCH H., DESTOMBES P. : *Presse médicale*, 1950, *58*, 1094, et *Méd. trop.*, 1950, *10*, 850. — (313) FLOCH H., DESTOMBES P. : *Arch. I.P. Guyane*, 1950, n° 206. — (314) FLOCH H., DESTOMBES P. : *Arch. I.P. Guyane*, 1950, n° 211. — (315) FLOCH H., DESTOMBES P. : *Arch. I.P. Guyane*, 1950, n° 214, et *B.S.P.E.*, 1951, *44*, 151. — (316) FLOCH H., DESTOMBES P. : *B.S.P.E.*, 1950, *43*, 726. — (317) FLOCH H., DESTOMBES P. : *Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp.* Paris, 1950, *66*, 653. — (318) FLOCH H., DESTOMBES P. : *Méd. trop.*, 1950, *10*, 61, et *Ann. I.P. Paris*, 1950, *78*, 599. — (319) FLOCH H., DESTOMBES P. : *B.S.P.E.*, 1950, *43*, 294, et *Arch. I.P. Guyane*, 1950, n° 204.

(320) FLOCH H., DESTOMBES P. : *B.S.P.E.*, 1950, *43*, 726. — (321) FLOCH H., DESTOMBES P. : *Arch. I.P. Guyane*, 1950, n° 218. — (322) FLOCH H., DESTOMBES P. : *I.J.L.*, 1951, *19*, 147. — (323) FLOCH H., DESTOMBES P. : *Arq. mineiros Leprol.*, 1951, 1, pp. 11-15. — (323 bis) FLOCH H., DESTOMBES P. : *Arch. I.P. Guyane*, 1951, n° 230. — (324) FLOCH H., DESTOMBES P., LECUILLER H. : *B.S.P.E.*, 1951, *44*, 103. — (325) FLOCH H., FAURAN P., MAILLOUX M. : *Arch. I.P. Guyane*, 1957, n° 424. — (326) FLOCH H., GELARD A.M. : *Arch. I.P. Guyane*, 1953, n° 312. — (327) FLOCH H., GELARD A.M. : *B.S.P.E.*, 1954, *47*, 35. — (328) FLOCH M., GELARD A.M. : *B.S.P.E.*, 1954, *47*, 646. — (329) FLOCH H., GELARD A.M. : *Bull. Acad. Méd.*, 1954, *138*, 523.

(330) Floch H., Gelard A.M. : *Presse médicale*, 1954, *62*, 429. — (331) Floch H., Gelard A.M. : *Arch. I.P. Guyane*, 1954, n° 340. — (332) Floch H., Gelard A.M. : *Arch. I.P. Guyane*, 1954, n° 343. — (333) Floch H., Gelard A.M. : *B.S.P.E.*, 1955, *48*, 133. — (334) Floch H., Gelard A.M. : *Arch. I.P. Guyane*, 1955, n° 357. — (335) Floch H., Gelard A.M. : *Arch. I.P. Guyane*, 1951, n° 233. — (336) Floch H., Lecuiller A. : *Thérapie*, 1951, *6*, 342. — (337) Floch H., Lecuiller A. : *Arch. I.P. Guyane*, 1951, n° 237. — (338) Floch H., Lecuiller A. : *Arch. I.P. Guyane*, 1951, n° 240. — (339) Floch H., Lecuiller A. : *Thérapie*, 1951, *6*, 349.

(340) Floch H., Lecuiller A. : *Arch. I.P. Guyane*, 1951, n° 246. — (341) Floch H., Lecuiller A. : *B.S.P.E.*, 1953, *46*, 10, et *Arch. I.P. Guyane*, 1952, n° 264. — (342) Floch H., Lecuiller A., Destombes P. : *Arch. I.P. Guyane*, 1951, n° 224. — (343) Floch H., Lecuiller A., Destombes P. : *Arch. I.P. Guyane*, 1951, n° 225. — (344) Floch H., Lecuiller A., Destombes P. : *Arch. I.P. Guyane*, 1951, n° 226. — (345) Floch H., Lecuiller A., Destombes P. : *Arch. I.P. Guyane*, 1951, n° 227. — (346) Floch H., Lecuiller A., Destombes P. : *B.S.P.E.*, 1951, *44*, 522. — (347) Floch H., Lecuiller A., Destombes P. : *Arch. I.P. Guyane*, 1951, n° 228. — (348) Floch H., Lecuiller A., Destombes P. : *B.S.P.E.*, 1951, *44*, 157. — (349) Floch H., Lecuiller A., Destombes P. : *B.S.P.E.*, 1951, *44*, 401.

(350) Floch H., Lecuiller A., Destombes P. : *B.S.P.E.*, 1951, *44*, 161. — (351) Floch H., Lecuiller A., Destombes P. : *B.S.P.E.*, 1951, *44*, 410. — (352) Floch H., Lecuiller A., Destombes P. : *Presse médicale*, 1951, *54*, 1119, et *B.S.P.E.*, 1951, *44*, 461. — (353) Floch H., Lecuiller A., Sureau P. : *Arch. I.P. Guyane*, 1952, n° 256. — (354) Floch H., Lecuiller A., Sureau P. : *Arch. I.P. Guyane*, 1952, n° 260, et *B.S.P.E.*, 1952, *45*, 383. — (355) Floch H., Lecuiller A., Sureau P. : *B.S.P.E.*, 1952, *45*, 712. — (356) Floch H., Lecuiller A., Sureau P. : *B.S.P.E.*, 1953, *46*, 270. — (357) Floch H., Mailloux M. : *Arch. I.P. Guyane*, 1956, n° 410. — (358) Floch H., Mailloux M. : Le traitement de la lèpre par les sulfones et plus particulièrement la sulfone-mère. - *Maroc méd.* (numéro spécial), 1957, *36*, 1063-1083. — (359) Floch H., Mailloux M. : *Arch. I.P. Guyane*, 1958, 445.

(360) Floch H., Parfaite R. : *Arch. I.P. Guyane*, 1947, n° 158. — (361) Floch H., Rist N. : *Rev. bras. leprol.*, 1950, *18*, 111 ; *I.J.L.*, 1951, 101. — (362) Floch H., Soulignac J., Mailloux M. : *B.S.P.E.*, 1957, *50*, 706. — (363) Floch H., Sureau P. : *Arch. I.P. Guyane*, 1952, n° 268. — (364) Floch H., Sureau P. : *Arch. I.P. Guyane*, 1952, n° 273. — (365) Floch H., Sureau P. : *Thérapie*, 1952, *7*, 319. — (366) Fonte J., Rossel C.S.C. : *Brasil-medico*, 1948, *62*, 170-176 ; *I.J.L.*, 1949, 496. — (367) Fourneau E., Trefouel J. : *B.F.* 866619, 1941. — (368) Fourneau E., Trefouel J., Nitti F., Bovet D. : *C.R. Soc. Biol.*, 1938, *127*, 393-397. — (369) Fourneau E., Trefouel J., Nitti F., Bovet D., Mme Trefouel : *C.R. Acad. Sci.*, 1937, *204*, 1763-1766 ; *B.S.P.*, 1938, 285.

(370) Fourneau E., M. et Mme Trefouel J., Nitti F., Bovet D. : *C.R. Acad. Sci.*, 1937, *205*, 299. — (371) Fourneau E., Trefouel M., Trefouel J., Nitti F., Bovet D. : Rapports entre constitution chimique et activité thérapeutique dans les séries des phénylsulfamide, diphénylsulfure, diphénylsulfoxyde et diphénylsulfone. - *Bull. Acad. Méd.*, 1937, *118*, 210-217. — (372) Fragner (Firma B) : *D.R.P.* 735415, 1943. — (373) Francis J. : Blood and milk levels produced by a sulfone and various sulfonamides in domestic animals. - *J. Comp. Pathol. Therap.*, 1949, *59*, 245-264 ; *C.A.*, 1953, 5541 e. — (374) Francis J. : *Brit. J. Pharmacol.*, 1953, *8*, 259-262 ; *C.A.*, 1954, 883 c. — (375) Francis J. : Distribution of sulphone in the tissues of various animals. - *J. Comp. Pathol. Therap.*, 1953, *63*, 1-6 ; *C.A.*, 1953, 4485 j. — (376) Francis J., Spinks A. : Antibacterial action and metabolism of five sulphones. - *Brit. J. Pharmacol.*, 1950, *5*, 565-583 ; *T.D.B.*, 1951, 268 ; *I.J.L.*, 1952, 157 ; *Prod. pharm.*, 1951, 399. — (377) Freedlander B.L., French F.A. : *Amer. Rev. Tuberc.*, 1947, *56*, 360. — (378) Freire S.A., Ramos J.C.P. : Produção de leucofuchsina no M. Leprae tratado com bogalita. - *Brasil-medico*, 1948, *62*, 281-283 ; *I.J.L.*, 1950, 123. — (379) Fromm E., Wittmann J. : Derivate des p. Nitrothiophenols. - *Ber. dtsch. Chem. Ges.*, 1908, *41*, 2264-2273.

(380) Garcia P.M. : *Prensa med. Mexicana*, 1950, *15* (10/11), 262. — (381) Garin J.P., Potton F. : *Rev. Int. Hépatol.* Paris, 1954, 4 (4/5), 369-385. — (382) Garrett A.S. : *Lep. Rev.*, 1951, *22*, 47-53 ; *I.J.L.*, 1952, 285. — (383) Garrett

A.S. : *Lep. Rev.*, 1956, *27*, 54-60 ; *I.J.L.*, 1957, 295. — **(384)** Garrett A.S., Corcos H.G. : *Lep. Rev.*, 1952, *23*, 106-108 ; *I.J.L.*, 1953, 275. — **(385)** Gaté J. : *Bull. Acad. Méd.*, 1952, *136*, 8-10 ; *B.I.P.*, 1953, 1293. — **(386)** Gaté J., Rousset J. : *Bull. Soc. française Derm. et Syph.*, 1949, *56*, 397-398 ; *I.J.L.*, 1951, 381. — **(387)** Gaté J., Rousset J. : *Bull. Soc. française Derm. et Syph.*, 1950, *57*, 228-229 ; *I.J.L.*, 1951, 378. — **(388)** Gaté J., Rousset J. : *Bull. Soc. française Derm. et Syph.*, 1951, *58*, 191 ; *I.J.L.*, 1951, 507. — **(389)** Gaté J., Rousset J. : Sur une nouvelle préparation antilépreuse injectable (Chaulfone). - *Société française Derm. et Syph.*, Marseille, 1 vol. ,410 pp., 1951 (p. 267).

(390) Gaté J., Rousset J. : *La Médecine libre*, 1952, *6*, 3-7. — **(391)** Gaté J., Rousset J. : Orientation actuelle de la chimiothérapie antilépreuse. - *Maroc méd.* (numéro spécial), 1957, *36*, 390, 1033-1038. — **(392)** Georges A., Lechat M. : Etude de la sulfonémie après administration d'une préparation de D.D.S. solubilisée à des lépreux. - *Ann. Soc. belge Méd. Trop.*, 1956, 5, 31 nov., 525-536 ; *T.D.B.*, 1957, 702. — **(393)** Georges A., Sarton (Mlle B) : Contribution à l'étude d'une technique de dosage de la sulfonémie chez l'homme. - *Ann. Soc. belge Méd. Trop.*, 1956, 5, 31 nov., 537-544. — **(394)** Gernez-Rieux Ch. : P.A.S. et sulfone antituberculeuse. - *J. Méd. Hôp. Lille*, 9 mai 1950. — **(395)** Gialdi F., Ponci R. : *Farmaco*, 1951, *6*, 332. — **(396)** Gilbert D.J. : *Lep. India*, 1953, *25*, 29-31 ; *I.J.L.*, 1954, *22*, 109. — **(397)** Gillet J. : *Ann. Soc. Belge Méd. Trop.*, 1950, *30*, 441-447 ; *I.J.L.*, 1951, 253. — **(398)** Girard et Lab. Français Chimiothérapie : *B.F.*, 844220, 1939. — **(399)** Glazko A.J. : Determination of sulfone drugs in biological fluids. - *I.J.L.*, 1950, *18*, 261.

(400) Gluzman, Litvinenko : Ukrain. Khim. Zhur., 1952, *18*, 184-193, et : *Trudy Inst. Khim. Khar'kov, Gosudarst. Univ.* (1951) ; *C.A.*, 1954, 13634 e. — **(401)** Gokhale B.B., Ranade S.N. : *Lep. India*, 1953, *25*, 87 ; *I.J.L.*, 1953, 401. — **(402)** Gomes J.M. : *Arq. Fac. Hig. e Saúde Pub. Univ. S. Paulo*, 1948, 2 (1), 19. — **(403)** Gomes J.M. : Ação do promin, in vitro, sobre mycobacteria isolados de lepromas humanos. - *Arq. mineiros Leprol.* 1949, *9*, 9-16 ; *I.J.L.*, 1950, 555. — **(404)** Gonzales Medina R. : *I.J.L.*, 1953, *21*, 565. — **(405)** Gonzales Medina R. : *Mem. VIe Cong. Intern. Lepr.* (Madrid), 1953, pp. 216-223. — **(406)** Gonzales Ochoa A. : Effectiveness of D.D.S. in the treatment of chloroblastomycosis and of mycetoma caused by Nocardia brasiliensis. - Therapy of fungus diseases. An international Symposium. T.H. Sternberg et V.D. Newcomer. Little Brown ed., Boston, 1955 ; *Sem. Hôp. Paris*, 20 fév. 1957, p. 321. — **(407)** Gonzalez Ochoa A., Shiels J., Vazquez P. : Action of 4,4'-diaminodiphénylsulfone on Nocardia brasiliensis. *Gac. Méd. Méx.*, 1952, *82*, 345-353 ; *C.A.*, 1953, 10710 b. — **(408)** Gougerot H., Lepennetier : *Bull. Soc. Française Derm. et Syph.* ,1950, *57*, 302-303. — **(409)** Gougerot H., Vissian, Pelbois : *Bull. Soc. Franç. Derm. et Syph.*, 1949, *56*, 483.

(410) Gray, Henry : *Br. P.* 491265, 1936. — **(411)** Gray W.H., Platt B.C. : *J. Chem. Soc.* London, 1942, janvier, 42-45 ; *Prod. Pharm.*, 1943, 36 D. — **(412)** Green, Bielschowsky : *Brit. J. Exptl. Pathol.*, 1942, *23*, 13. — **(413)** Grunberg E., Schnitzer R.J. : *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 1951, *54*, 107-114. — **(414)** Gupta S.K., Chakravarti (R.N. : *Brit. J. Pharmacol.*, 1955, 10/1, 113-115. — **(415)** Gupta S.K., Chakravarti R.N., Mukerji B. : *Arch. Int. Pharmacodyn.*, 1956, *107*, 281-295. — **(416)** Gupta S.K., Dhar D.C., Vora V.C. - *J. Sci. Indust. Res. C., India*, 1956, *15*, n° 3, 60-62. — **(417)** Gupta S.K., Mathur I.S. : *Arch. Int. Pharmacodyn.*, 1958, *114*, 354-363. — **(418)** Gupta S.K., Mathur I.S., Khosla M.C. : *Arch. Intern. Pharmacodyn.*, 1958, *114*, 373-380. — **(419)** Gupta S.K., Mathur I.S., Mukerji B. : *Arch. Int. Pharmacodyn.*, 1958, *114*, 364-372.

(420) Gupta S.K., Mukerji B. : *J. Sci. Indust. Res. C., India*, 1956, *15*, 53-56. — **(421)** Hadler W.A. ; *Bol. Serv. Nac. Lepra*, 1957, *16*, 3-14. — **(422)** Hadler W.A., Carvalho C.M., Mauri A.C. : *Rev. Bras. Leprol.*, 1952, *20*, 116-131 ; *I.J.L.*, 1953, 286. — **(423)** Hadler W.A., Ziti L.M. : *Rev. Bras. Leprol.*, 1956, *24*, 56-68 ; *I.J.L.*, 1957, 435 ; *T.D.B.*, 1957, 448 ; *B.I.P.*, 1957, 3538. — **(424)** Hadler W.A., Ziti L.M. : *Arzneimittel-Forschung*, 1956, *6*, 534-536 ; *Prod. Pharm.*, 1957, 267. — **(425)** Halde C., Newstrand D. : The sensitivity of pathogenic actinomycetes to various sulfonamide and sulfone compounds. - Therapy of fungus diseases. An International Symposium. T.H. Sternberg

et V.D. Newcomer, Little Brown, Boston, 1955 (p. 147). — (426) HALMAGRAND J. : *Maroc Méd.*, 1953, *32*, 339, 772-5. — (427) HAMERS A.L.T.M., HERMANS T.H. : *Nederlands. Tijds. Geneesk.*, 1949, *93*, 2345-2350 ; *T.D.B.*, 1950, 139 ; *I.J.L.*, 1950, 436. — (428) HANKS J.H. : Evaluation of the physiologic state of M. Leprae by cytologic methods : *Trans. VIIth Cong. Int.* (Tokyo), 1958, pp. 53-58. — (429) HARADA N. : *Lepro*, 1954, *23*, 335-340 ; *I.J.L.*, 1955, 347.

(430) HARDEN-SMITH W., SMITH M. : What is the minimal dose of D.D.S. effective in leprosy ?. - *East African Med. J.*, 1957, *34*, 391-394 ; *I.J.L.*, 1957, 422 ; *B.I.P.*, 1958, 1976. — (431) HARKNESS A.H., BROWNLEE G. : Leprosy treated with sulphetrone in 1943. - *Proc. Roy. Soc. Med.*, 1948, *41*, 309-310, Sect. Derm., n° 2, 123-124. — (432) HAUZEUR A.C. : Vers l'éradication de la lèpre ? Influence du traitement ambulatoire de la lèpre à la D.A.D.P.S.. - *Ann. Soc. Belge Méd. Trop.*, 1960, *40*, 115-167. — (433) HAVINGER E., VELDSTRA H. : *Rec. Trav. Chim. Pays-Bas*, 1947, *66*, 257-299. — (434) HEILPERN M.J. : Dissolvant pour pénicilline ou insuline prolongeant leur effet. - *B.F.*, 948233, 20-6-47, 24-1-49, 26-7-49 ; *Prod. Pharm.*, 1950, 26. — (435) HEITZ, BOYER, NITTI F., TREFOUEL J. : L'action de la p. diacétylaminodiphénylsulfone (1399 F) dans la blennoragie. - *Bull. Soc. française Derm. et Syph.*, 1937. 4 nov., p. 1899. — (436) HENKEL H. (Sur l'activité thérapeutique des sulfones et des sulfoxydes). - *Zeitschr. Immunitätsf.*, 1943, *104*, 403. — (437) HENRY R.J. : The mode of action of sulfonamides. - *Bacteriol. Rev.*, 1943, *7*, 175-262. — (438) HERMANS E.H. : *Arch. Belges Derm. et Syph.*, 1949, *5*, 334 ; *I.J.L.*, 1951, 253. — (439) HERRERA G. : Secretaria de Estado de Sanidad y Asistencia Publica al Cuarto Congreso Medico Dominicano, 1946.

(440) HERRERA G. : *I.J.L.*, 1948, *16*, 264. — (441) HERRERA G. : El diamidin en el tratamiento de la lepra. - *Rev. Med. dominicana*, 1948, *3*, n° 4 ; *I.J.L.*,, 1949, 164. — (442) HERRERA G. : Intradermal administration of Promin. - *I.J.L.*, 1948, *16*, 439-442. — (443) HERRERA G. : *Rev. med. dominicana*, 1950, *5*, n° 3 ; *I.J.L.*, 1951, 381. — (444) HERRERA G. : Tratamiento de la lepra con Propiosulfona. - *Memoria des las 11 Jornadas Venezolanas de Venereologia, Dermatologia y Lepra*, Caracas, 10-16 mai 1951, et *I.J.L.*, 1951, *19*, 423-436 ; *B.I.P.*, 1953, 1290. — (445) HERRERA G. : Influencia del tratamiento sulfonico sobre el ciclo menstrual y demas funciones de reproduccion en enfermos de lepra. - *Mem. VI^e Cong. Int. Lepr.* (Madrid), 1953, p. 243. — (446) HERRERA G., SALLENT A. : Concentracion sanguineo y eliminacion urinaria de la propiosulfona. - *Mem. VI^e Cong. Int. Lepr.* (Madrid), 1953, p. 242. — (447) HEYMANN H., FIESER L.F. : *J.A.C.S.*, 1945, *67*, 1979. — (448) HIGGINS G.M. : Relation of vitamin B to the toxicity of promin. - *Proc. Staff. Meet. Mayo Clinic*, 1944, *19*, 202. — (449) HIGGINS G.M. : *Amer. J. Med. Sc.*, 1944, *207*, 289.

(450) HIGGINS G.M. : The influence of purified diets upon the toxicity of promin. - *Amer. J. Cli. Path.*, 1944, *14*, 278. — (451) HIGGINS G.M. : *Amer. Rev. Tuberc.*, 1944, *49*, 179. — (452) HIGUCHI T. (Aspects physico-chimiques de la formulation des suspensions). - *J. Amer. pharm. Ass.* (Sci. ed), 1958, *47*, 657-660 ; *Prod. pharm.*, 1959, 262. — (453) HOBBY G.L., HANKS J.H., DONIKIAN M.A., BACKERMAN T. : *Amer. Rev. Tuberc.*, 1954, *69*, 173-191. — (454) HUGON J. PIERON A. : *Ann. Soc. belge Méd. Trop.*, 1957, *37*, 71-89 ; *T.D.B.*, 1957, 1197. — (455) I.G. : *Br. Suisse P.*, 210137, 1938. — (456) I.G. : *B.P.*, 490.043, 1938 ; *B.P.*, 829.926, 1938. — (457) I.G. : *Br. P.*, 506227, 1939. — (458) I.G. Farbenindustrie A.G. (Procédé pour la production de sulfones). - *B.F.*, n° 878403, 12-42, 12-10-42, 20-1-43 ; *Prod. pharm.*, 1943 86 D. — (459) IMAEDA T. : *Lepro*, 1954, 331-334 ; *I.J.L.*, 1955, 347.

(460) IMAKITA I, KONO M., KAGEYAMA R. : Spectral analysis of chemotherapeutic agents for lepra and tuberculosis. - *Lepro*, 1951, *20*, 114-117 ; *I.J.L.*, 1952, 410. — (461) INDIAN INSTITUTE OF SCIENCE : Bis(4-amino-phenyl)sulfone). - *Indian P.*, 47.585 (28 oct. 1953). — (462) INOUE I., KOJIMA M. : p.p'D.D.S. derivatives. - *Japan*, 7663 (51), déc. 14 ; *C.A.*, 1954, 719 g. — (463) INOUE I., SARUWATARI K. : Derivatives of diaminodiphenylsulfone. - *Japan*, 5274 (1952) ; *C.A.*, 1954, 8822 g. — (464) INSTITUT PASTEUR DE LA GUADELOUPE (D^r E. COURMES) : Résultats à longue échéance de la thérapeutique par la 4,4'-diaminodiphénylsulfone dans 12 cas de forme maligne de lèpre. - *Arch. Inst. Pasteur Guadeloupe*. Rapport technique, 1957, pp. 28-60. — (465) INS-

TITUT PASTEUR SAIGON : Traitement par le Di-atox argentique (Sulfone J 51). - *Institut Pasteur de Saïgon*. Rapport annuel 1955, p. 35. — (466) IRIS R.C., LEYVA R.D. : Estimacion de los niveles sanguineos de p,p'-diaminodifenilsulfona en enfermos de lepra. - *Rev. Inst. Salubridad y Enfermedades Trop. Mexico*, 1951, *12* (1/4), 29-33 (publié en 1952) ; *C.A.*, 1953, 2333 g. — (467) ISHIDATE M., KURIYAMA I., TAKITANI S. : Determination of glucuronic acid. I) Colorimetry of glucuronic acid with bis (4-aminophenyl) sulfone. - *J. Pharm. Soc. Japan*, 1954, *74*, 690-692 ; *C.A.*, 1954, 10491 c. — (468) ISHIDATE M., MIURA Y., YAMAMOTO Y : *Bull. Physiograph. Sci. Research Inst. Tokyo Univ.*, 1948, n° 1, 98-102, et 1950, n° 5, 37-41 ; *C.A.*, 1954, 7112 i. — (469) IZAWA : *J. Osaka City Med. Center*, 1951, 1, 43-48 ; *C.A.*, 1954, 13969 c.

(470) JACKSON E.L. : *J.A.C.S.*, 1948, *70*, 680. — (471) JAIN B.C., IYER B.H., GUHA P.C. : *J. Indian Chem. Soc.*, 1947, *24*, 220-222 ; *Prod. pharm.*, 1948, 411. — (472) JARDIN Cl. (avec coll. A. STOLL) : Chromatographie sur papier de deux substances léprostatiques : la D.D.S. et le D.D.S.O. - *Sem. Hôp.* Paris (Thérapeutique), 1958, *34*, TH 611 - TH 616 ; *I.J.L.*, 1960, 342. — (473) JELLIFE D.B. : *Lancet*, 1851, 23, juin, 1343-1344 ; *T.D.B.*, 1951, 898. — (474) JENSEN K.A. : *Acta Path. Scand.*, 1944, *54*, 277. — (475) JENSEN, SCHMIDT : *Zeitschr. Immunitätsf.*, 1942, *102*, 261. — (476) JOHANSEN F.A. : Current data on promin therapy. - *The Star* (Carville, Louisiane), 1947, 7, 1. — (477) JOHANSEN F.A., ERICKSON P.T. : *J.A.M.A.*, 1950, *144*, 985-989. — (478) JOHANSEN F.A., ERICKSON P.T., WOLCOTT R.R. et coll. : *Publ. Hlth Rep.*, 1950, *65*, 195-207, et *I.J.L.*, 1950, *18*, 221-233. — (479) JOHNSON R.M. : *J.A.M.A.*, 1940, *114*, 520. — (479 bis) JOHNSTONE D.B., FOOTE M.W., ROGERS W.I., LITTLE J.E. : *Antibiotics and Chemotherapy*, 1953, *3*, 183-191 et 203-207 ; *Prod. pharm.*, 1954, 92 et 97.

(480) JONQUIERES E.D.L. : Diferente toxicidad de las sulfonas en lepromatosos y en tuberculoides. - *Leprologia*, 1958, *3*, 126-132 ; *I.J.L.*, 1960, 199. — (481) JOPLING W., RIDLEY S. : *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. and Hyg.*, 1955, *49*, 453. — (482) JOUIN J.P., BUU-HOI N.P. : De l'activité inhibitrice des représentants de quelques séries chimiques sur la pousse du bacille de Koch. - *Ann. I.P.*, 1946, p. 580. — (483) JUCOVSKY J. : *Rev. bras. leprol.*, 1951, *19*, 166-192 ; *I.J.L.*, 1953, 412. — (484) JULIA M. : *B.S.C.F.*, 1951, p. 37. — (485) JUNG J. Mc B., SMITH M.I. : *J. Pharm. and Exp. Ther.*, 1948, *92*, 352. — (486) KAMMERER : *M. Med. Wochschr.*, 1941, *88*, 630. — (487) KAPOOR P. : Possible prophylactic use of sulphones in contacts of leprosy. - *Lep. India*, 1955, *27*, 106 ; *I.J.L.*, 1956, 225. — (488) KAREL L., CHAPMAN C.W. (Effet de la vitamine C sur le dosage du sulfanilamide). - *J. Biol. Chem.*, 1944, *155*, 27-32. — (488 bis) KARLSON A.G. : Diaminodiphenylsulfone (D.D.S.). Preliminary observations on its effect *in vitro* and in mice infected with various species of Mycobacterium. - *Trans. 18th Conf. Chemoth. Tuberc., Veterans Administration and Armed Forces*, 1959, pp. 247-257 ; *I.J.L.*, 1960, 488. — (489) KELLERSBERGER E.R., RULE W. : *I.J.L.*, 1951, *19*, 265-275.

(490) KENDELL H.W., ROSE D.L., SIMPSON W.M. : *J.A.M.A.*, 1941, *116*, 357. — (491) KEVERLING BUISMAN J.A. : Enkele nieuwe Aminosulfonamiden en Aminosulfonen en « Sulfonamide-Activiteit ». - 1 vol., 16 × 24, 72 p., J.B. Wolters' Uitgevers-Maatschappij, N.V., Groningue et Batavia, 1946 ; *Prod. pharm.*, 1947, 32. — (492) KHOSHOO P.N. : *Lep. India*, 1953, *25*, 87-88 ; *I.J.L.*, 1953, 402. — (493) KHOSLA M.C., ANAND N., DHAR M.L. : Potential antimycobacterial agents. II) *J. Sci. Indust. Res.*, 13 B, 1954, 256-259 ; *C.A.*, 1955, 11582 d. — (494) KHOSLA M.C., WADIA P.S., ANAND N., DHAR M.L. : Potential antimycobacterial agents. VIII) Metabolism and mode excretion of p.ethylamino p.aminodiphenylsulfone and p.methylamino p'aminodiphenylsulfoxide. - *J. Sci. Indust. Res. B India*, 1955, n° 9, 152-156. — (495) KIKUTH W., MUDROW-REICHENOW L. : Uber die Diamidin und ihre Wirksamkeit auf die experimentelle Leprainfektion der Ratte. - *Zeitschr. Immunitätsf.*, 1950, *107*, 139-151 ; *I.J.L.*, 1951, 515. — (496) KINNEAR A.A. : The excretion of N'-methyl-nicotinamide and N'-methyl-2-pyridone-5-carboxylamide in leprosy and the response to D.D.S. therapy. - *South African J. Lab. and Clin. Med.*, 1957, *3*, 1, 63-66 ; *T.D.B.*, 1957, 1198. — (497) KIRKWOOD S., PHILLIPS P.H., Mc COY E. : *J.A.C.S.*, 1946, *68*, 1405. — (498) KNUSLI : *Chimie et Industrie*, 1950, *64*, 101. — (499) KOCH H.P. : Absorption spectra and structure of organic sulphur compounds. IV) Unsaturated sulfones. - *J. Chem. Soc. London*, 1949, 408-413.

(500) KONO M. : *Lepro*, 1953, *22*, 243-249. — (501) KONO M., KAGEYAMA R. : *Lepro*, 1950, *19*, 19-21 ; *I.J.L.*, 1952, 158. — (502) KONO M., KAGEYAMA R. : *Lepro*, 1951, *20*, 89-91 ; *I.J.L.*, 1952, 410. — (503) KUHN R., FRIEDRICH E., MOELLER, WENDT G. : *Ber. dtsch. Chem. Ges.*, 1943, *76*, 405-412 ; *Prod. pharm.*, 1943, 212 D. — (504) KUHN R., MOLLER E.F., WENDT G., BEINERT H. : *Ber. dtsch. Chem. Ges.*, 1942, 75, 711-719. — (505) KUL'BERG L.M., RYKLIS S.G., JUFA P.A., VEL'TMAN R.P. (Synthèse et propriétés de la sulfamethin, nouvel antituberculeux). - *Zh. obshch. Khim. S.S.S.R.*, 1956, *26*, n° 1, 168-172 ; *Bull. C.N.R.S.*, 1956, 2e part., 11-12, 17.148737. — (506) KUMLER W.D., DANIELS T.C. : *J.A.C.S.*, 1943, *65*, 2190, et KUMLER, STRATT : *J.A.C.S.*, 1943, *65*, 2349. — (507) KYRIDES, MONSANTO CHEMICAL C° (4,4'-diaminodiphénylsulfones substituées). - *U.S.P.* 2.399.600, 30 avr. 1946 ; *Farmaco*, 1948, 222. — (508) LABORATOIRES CHAMBON : Evolution de la thérapeutique dans le traitement de la lèpre : Chaulfone. - Lab. Chambon, 1, rue Danton, Paris (6e). — (508 bis) LABORATOIRES A. CHRISTIAENS : Actisulfone. - Doc. MF 675/01077, Bruxelles. — (509) LANG E. : Les préparations médicamenteuses à action prolongée par voie orale. - *J. suisse de Pharm.*, 1958, n° 48 ; *J. pharm. Belg.*, 1959, 412.

(510) LANGUILLON J., CLARY J. : Traitement synergétique de la maladie de Hansen par des injections bimensuelles de sulfone-mère/thioacétazone en milieu chaulmoogrique. - *B.S.P.E.*, 1959, *52*, 251-255. — (510 bis) LANGUILLON J., CLARY J. : Note sur la chimioprophylaxie de la lèpre chez l'enfant à l'Institut Marchoux de Bamako. - *C.R. Institut Marchoux*, 1960, *1*, n° 3, 18-19. — (511) LATAPI F., LAVALLE P. : Emploi des sulfones et de l'isoniazide dans le traitement des mycétomes. - *8e Congr. Intern. de Botanique*, Paris, 1954. C.R. des séances, 45-47. — (512) LAURENT-SAVIARD M. : Sur le dosage colorimétrique des sulfones. - *Ann. I.P.*, 1958, *95*, 97-102. — (513) LAURET L., LAVIRON P., KERBASTARD P., JARDIN Cl. : Intérêt de la chimiothérapie-retard dans la lutte antihansénienne. - *I.J.L.*, 1956, *24*, 138-144. — (514) LAVIRON P. : Observations non publiées, 1954. — (515) LAVIRON P., BEYTOUT D., JARDIN Cl. : Chimioprophylaxie de la lèpre chez l'enfant. - *Méd. trop.*, 1958, *18*, 491-492. — (516) LAVIRON P., BEYTOUT D., JARDIN Cl. : Traitement synergétique de la maladie de Hansen par de faibles doses de sulfone-mère, de thioacétazone et d'huile de chaulmoogra en injections hebdomadaires. Premiers résultats. - *Maroc méd.*, 1958, *37*, 668-670. — (517) LAVIRON P., LAURET L. : *Bull. Soc. française Derm. et Syph.*, 1949, *56*, 466-470 ; *I.J.L.*, 1951, 380. — (518) LAVIRON P., LAURET L. : *B.S.P.E.*, 1953, *46*, 896-899. — (519) LAVIRON P., LAURET L. : Résultats d'ensemble, après cinq ans, du traitement de la lèpre par le 3668 R.P. (Cimédone). - *Méd. trop.*, 1954, *14*, 65-68, et *Mem. VIe Cong. Intern. Lepr.* (Madrid), 1953, pp. 226-230.

(520) LAVIRON P., LAURET L., JARDIN Cl. : Contribution à l'étude de la chimiothérapie-retard dans la lutte antilépreuse en A.O.F. Les suspensions de D.D.S. en injections bimensuelles. - *Mem. VIe Cong. Intern. Lepr.* (Madrid), 1953, pp. 230-241, et *B.S.P.E.*, 1954, *47*, 127-139, et *I.J.L.*, 1953, *21*, 427-435. — (521) LAVIRON P., LAURET L., JARDIN Cl. : Résultats après trois ans de traite ment de la lèpre par des injections espacées de D.D.S. dans le chaulmoograte d'éthyle. - *Méd. trop.*, 1954, *14*, 69-71, et *Mem. VIe Cong. Intern. Lepr.* (Madrid), 1953, pp. 224-226. — (522) LAVIRON P., LAURET L., KERBASTARD P., JARDIN Cl. : Traitement de la lèpre par des injections mensuelles de 2,50 g de D.D.S. - *B.S.P.E.*, 1955, *48*, 126-128. — (523) LAVIRON P., LAURET L., KERBASTARD P., JARDIN Cl. : Traitement synergétique de la lèpre par des injections hebdomadaires de 600 mg de D.D.S. en milieu chaulmoogrique. Activité particulièrement intéressante sur les formes pauvres e bacilles. - *B.S.P.E.*, 1957, *50*, 97-108 ; *T.D.B.*, 1957, 1089. — (524) LAVIRON P., LAURET L., KERBASTARD P., JARDIN Cl. : Le traitement de la lèpre par injections mensuelles de D.D.S. - *Méd. trop.*, 1957, *17*, 795-808. — (525) LAVIRON P., LAURET L., KERBASTARD P., JARDIN Cl. : Le 4,4'-diaminodiphénylsulfoxyde (D.D.S.O.) dans le traitement de la lèpre. - *Bull. Acad. Méd.*, 1957, 12 mars, n° 9/10, 195-204. — (526) LAVIRON P., LAURET L., SCHNEIDER J. : *Bull. Soc. française Derm .et Syph.*, 1949, *56*, 181-186. — (527) LAVIRON P., LAURET L., SCHNEIDER J. : Traitement de la lèpre par des injections espacées de D.D.S. dans le chaulmoograte d'éthyle. - *B.S.P.E.*, 1951, *44*, 285-289. — (528) LEANDRI G. : *Farmaco*, 1950, *5*, 515. — (529) LECHAT M., CHARDOME J. : *Ann. Soc. belge Méd. Trop.*, 1957, *37*, 907-917 ; *B.I.P.*, 1959, 59.10616.

(530) Lecocq : *B.S.C.F.*, 1950. pp. 188-192. — (531) Lecoq R. : *Thérapie*, 1951, *6*, 339-341. — (532) Lefrou G. : *B.S.P.E.*, 1950, *43*, 536. — (533) Leiker D.L. : Note on sulphone activity in malaria infection. - *Lep. Rev.*, 1956, *27*, 66-67 ; *I.J.L.*, 1956, 494. — (534) Leiker D.L. : *I.J.L.*, 1956, *24*, 402-405 ; *T.D.B.*, 1957, 1199 ; *B.I.P.*, 1958, 1974. — (535) Lespagnol A. : *A.P.F.*, 1952, *10*, p. 139. — (536) Lespagnol A. : Structure chimique et activité pharmacodynamique. - Exposés Bioch. médicale, 8e série, Masson, Paris. — (537) Mme de Lestrange, Boyer F., Mme Grumbach, Jacob J : Etude expérimentale de deux nouveaux dérivés alcoyl-aminés de la D.D.S. Comparaison avec leurs homologues inférieurs. - *B.S.P.E.*, 1956, *49*, 1127-1138. — (538) Levaditi C., Chaigneau-Erhard H. : *C.R. Soc. Biol.*, 1951, *145*, 328-330 ; *I.J.L.*, 1952, 299. — (539) Levaditi C., Girard A. et coll. : *C.R. Acad. Sci.*, 1937, *205*, 1018 ; *B.S.P.*, 1939, 43.

(540) Levaditi C., Perault R. : *C.R. Soc. Biol.*, 1941, *135*, 1043-1046. — (541) Levaditi C., Perault R. : *Presse médicale*, 16 déc. 1941, 1336. — (542) Levaditi C., Vaisman A. : *C.R. Acad. Sci.*, 1937, *205*, 1108. — (543) Levaditi C., Vaisman A. : *Bull. Acad. Méd.*, 1948, *132*, 308. — (544) Levaditi C., Vaisman A. : *C.R. Soc. Biol.*, 1948, *142*, 308-309. — (545) Levaditi C., Vaisman A., Levy P. : *C.R. Soc. Biol.*, 1949, *143*, 28-30. — (546) Lew J., Min Chung : *VIIth Cong. Intern. Lepr.* (Tokyo), 1958. Abstr., p. 168. — (547) Lewis R.A., Edwards R. : *I.J.L.*, 1958, *26*, 236-251. — (548) Lewis R.A., Khin Kyi M.B., Edwards R. : *I.J.L.*,, 1957, *25*, 370-374. — (549) Libermann D. : Sur la relation entre les pouvoirs bactériostatique et goitrigène des sulfonamides. - *C.R. Soc. Biol.*, 1946, *140*, 861-862.

(550) Libermann D., Moyeux M., Rouaix A. : *B.S.C.F.*, 1950, 5, 17, 301. — (551) Libermann D., Moyeux M., Rouaix A. : *B.S.C.F.*, 1952, p. 719. — (552) Linnel W.H., Stenlake J.B. : *J. Pharm. London*, 1950, p. 736. — (553) Linnel W.H., Stenlake J.B. : *J. Pharm. London*, 1950, *2*, 937 ; *Prod. pharm.*, 1951, 501. — (553 bis) Loguinov V., Efimov I. (The influence of the sulphones on the cardiovascular system of patients with leprosy). - *Sbornik Nauchnikh Rabot Po Leprologii i Dermatologii*, n° 13 (Rostov-on-Don), 1959, 48-51 ; *T.D.B.*, 1960, 913. — (554) Long P.H. : *I.J.L.*, 1950, *18*, 247. — (555) Longenecker W.H. : Simplified partition chromatographic procedures resolution of sulfonamides, sulfones, and their metabolic products from biological materials. - *Analyt. Chem.*, 1949, *21*, 1402. — (556) Lowe J. : *Lep. Rev.*, 1948, *19*, 129-138 ; *I.J.L.*, 1949, 353. — (557) Lowe J. : *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 1949, *52*, 249. — (558) Lowe J. : *I.J.L.*, 1949, *17*, 463-464. — (559) Lowe J. : *Lancet*, 1950,, 28, janv., pp. 145-150.

(560) Lowe J. : *Lancet*, 1950, *2*, 36-37 ; *I.J.L.*, 1951, 250. — (561) Lowe J. : *I.J.L.*, 1950, *18*, 457-468. — (562) Lowe J. : Sundry experiences in the chemotherapy of leprosy. - *I.J.L.*, 1951, *19*, 15-21. — (563) Lowe J. : *I.J.L.*, 1952, *20*, 152, et *Lancet*, 1951, *260*, 18-21. — (564) Lowe J. : Mode of action and metabolism of sulfones. - *I.J.L.*, 1951, *19*, 225-228. — (565) Lowe J. : *Lep. Rev.*, 1952, *23*, 4-29 ; *I.J.L.*, 1952, 404. — (566) Lowe J. : *Lep. Rev.*, 1954, *25*, 113-124 ; *I.J.L.*, 1955, 227. — (567) Mac Donald A.B. : *Lep. Rev.*, 1949, *20*, 68-77 ; *I.J.L.*, 1949, 496. — (568) Mac Donald R.P., Ploompun J. : Ultramicrodétermination de drogues dans le sérum sanguin. II) Sulfanilamide libre. - *Mikrochim. Acta*, 1958, p. 147 ; *J. pharm. Belg.*, 1958, 264. — (569) Mac Ewen A.D., Pizer N.H., Patterson J.D. : *Vet. Rec.*, 1941, *53*, 429-436.

(570) Mac Kenna W.B., Chalmers A.C. : *British Med. J.*, 1958, *8*, 324-325 ; *T.D.B.*, 1958, 526. — (571) Mac Lachlan E.A., Carey B.W., Butler A.M. : Determination of paraaminobenzenesulphonamide ; micromethod. - *J. Lab. Clin. Med.*, 1938, *23*, 1273. — (572) Madigan, Swift, Brownlee : *Lancet* 1947, *2*, 897. — (573) Majella, Rijos (Methods for determining amounts of sulfone in biological fluids). - *Rev. Med. Cir. do Brasil*, 1943, *51*, 677-701. — (574) Maleki M.A. : *I.J.L.*, 1954, *22*, 228 (résumé). — (575) Malfatti M.G., Jonquieres E.D.L. : *Semana med.* (B.-Aires), 1952, *59*, 408, et *I.J.L.*, 1953, *21*, 323-329 ; *C.A.*, 1954, 6503 i. — (576) Marangoni P. : Sulphetrone. - *Farmaco*, 1948, *3*, 455-456. — (577) Mariat F. : Action *in vitro* de la 4,4'-diaminodiphénylsulfone sur les Actinomycètes aérobies pathogènes. - *C.R. Acad. Sci.*, 1957, *244*, 3095-3098. — (578) Mariat F., Drouhet E. : Discussion au sujet du traitement des mycétomes. - *B.S.P.E.*, 1958, *51*, 863. — (579) Marshall E.K., Lichtfield : Determination of sulfanilamide. - *Science*, 1938, juill., 88, 85.

(580) Marshall E.K., Lichtfield J.T., White J.H. : *J. Pharmacology*, 1940, *69*, 89-102 ; *Prod. pharm.*, 1944, 44 D. — (581) Martinez V.D. : *Fontilles*, 1950, *2*, 491-515 ; *I.J.L.*, 1952, 156. — (582) Maschka A., Stein M., Trauer W. : *Monatsch.*, 1954, *85*, 168-181 ; *C.A.*, 1954, 11191 a. — (583) Matsukawa T., Ohta B., Imada T. : *J. Pharm. Soc. Japan*, 1950, *70*, 77-80. — (584) Matsushima : *Kekkaku* (Tuberculosis), 1953, *28*, 86-91 ; *C.A.*, 1954, 881 h. — (585) Mattos de Moura A. : *Rev. bras. leprol.*, 1950, *18*, 36-42 ; *I.J.L.*, 1952. 155. — (586) Mauri A.C., Hadler W. : Contribuição ao controle experimental das drogas antileproticas. II) Estudo da ação da diazona « Abbott » en comparação com una p,p'-diaminodifenilsulfonametilensulfoxilato de Na em alto graù de pureza, e da rongalites e derivados. - *V^e Cong. Intern. Lepr.* (La Havane), 1948. — (587) Mauri A.C., Hadler W.A., Carvalho C.M. : *Rev. bras. leprol.*, 1951, *19*, 106-116 ; *C.A.*, 1953, *47*, 7660 b. — (588) Mauri A.C., Hadler W.A., de Souza Lima L. (Chimiothérapie de la lèpre : étude chimique, expérimentale, thérapeutique et clinique). - *Rev. bras. leprol.*, 1949, *13*, 3. — (589) Mauzé J. : *B.S.P.E.*, 1950, *43*, 253-254 ; *I.J.L.*, 1951, 380.

(590) Mauzé J., Languillon J. : *B.S.P.E.*, 1949, *42*, 434-439. — (591) Mayer R.L. : Recherches sur le mécanisme de l'action antistreptococcique de l'aminobenzène sulfamide et de ses dérivés. - *Bull. Acad. Méd.*, 1937, *117*, 727. — (592) Medinger F. : *C.R. Soc. Biol.*, 1945, *139*, 907-908 : *Prod. pharm.*, 1946, 542. — (593) Melamed A.J., Jonquieres E. : *Rev. argentina Leprol.*, 1953, 1, 14-21 ; *I.J.L.*, 1954, 413. — (594) Meredith J.S., Patton G.Q. : *East African Med. J.*, 1951, *28*, 197-203 ; *I.J.L.*, 1953, 119. — (595) Merland R. : Contribution au dosage des sulfones. - *Méd. Trop.*, 1953, *13*, 1030-1040. — (596) Merland R. : Dosage de la 4,4'-diaminodiphénylsulfone. - *Ann. Biol. clin.*, 1955, *13*, 21-31. — (597) Merland R., Biergeon M. : *Ann. Biol. clin.*, 1957, *15*, 38-53. — (598) Miguez Alonso A. : Bol. Of. Sanit. Panamericana, 1949, *28*, 356-362 ; *I.J.L.*, 1950, 289. — (599) Millar J.W. : Mechanism of action of the sulfones. - *I.J.L.*, 1953, *21*, 249-251.

(600) Mingoja Q. : Sulfonas quimioterapicamente ativas. - *Selecta Chimica* 1946 (4). — (601) Miquel R. : Conférence prononcée au VII^e Congr. Intern. Lepr. (Tokyo), 1958. — (602) Mitsuda K. : *Lepro*, 1953, *22*, 111-112 ; *I.J.L.*, 1954, 356. — (603) Mitsuda K., Yokota T., Saikawa K. : *Lepro*, 1951, *20*, 185-191 ; *I.J.L.*, 1952, 407. — (604) Miura K. : *J. Pharm. Soc. Japan*, 1942, *62*, 230-235 ; *C.A.*, 1950, 10161 g. — (605) Miura K., Bando Y. : *J. Pharm. Soc. Japan*, 1944, *64*, n° 10 A, 44 ; *C.A.*, 1951, 5647 g. — (606) Moeschlin S., Schreiner W. : *Schw. Med. Woch.*, 1949, *79*, 117. — (607) Molesworth B.D., Narayanaswami P.S. : *Lancet*, 1952, *262*, 6707, 562-563. — (608) Molesworth B.D., Narayanaswami P.S., Simpson A. : The treatment of lepromatous leprosy with 4,4'-diaminodiphenylsulfone in oil. - *I.J.L.*, 1949, *17*, 197-210. — (609) Mom A.M. : *Prensa med. Argent.*, 1946, *48*, 2390-2404 ; *I.J.L.*, 1947, 227 et 489.

(610) Mom A.M., Basombrio G. : *I.J.L.*, 1948, *16*, 268. — (611) Mom A.M., Bernal H.M. : *Arq. Serv. Nac. Lepra* (Rio J.), 1946, *4*, 3, 104. — (612) Mom A.M., Romero A. : *Arq. Serv. Nac. Lepra* (Rio J.), 1946, *4*, 3, 160. — (613) Momose T. (Pharmaceutical chemistry of sulfone drugs). - *Lepro*, 1951, *20*, 6-11 (Jap.) ; *I.J.L.*, 1952, 290. — (614) Montanes del Olmo J.M., Vazquez Pernas R. (Chaulmoogric acid derivatives of 4,4'-D.D.S.). - *Anales real. Soc. españ. fis. y quimic. Madrid*, 1954, *50 B*, 579-582 ; *C.A.*, 1955, 10875 e. — (615) Montel L.R. (Discussion). - *B.S.P.E.*, 1951, *44*, 466. — (616) Montel L.R. : *B.S.P.E.*, 1952, *45*, 480-485 ; *I.J.L.*, 1954, 108. — (617) Montel L.R. : Les « inconnues » du problème de la lèpre. - *B.S.P.E.*, 1958, *51*, 698. — (618) Montestruc E. : *Bol. Of. Sanit. Panamericana*, 1958, *45*, 504-513. — (619) Montestruc E. : *B.S.P.E.*, 1959, *52*, 742-746.

(620) Montestruc E. : Les critères du blanchiment et l'arrêt du traitement des malades atteints de lèpre. - *Arch. Inst. Pasteur Martinique*, 1960, *13*, 20-25. — (621) Montestruc E., Blaché R. : *Rev. Col. Méd. Chir.*, 1950, *22*, 110-112 — (622) Montestruc E., Blaché R. : *Rev. Col. Méd. Chir.*, 1951, *23*, 50-52 ; *I.J.L.*, 1952, 403. — (623) Montestruc E., Blaché R., Caubet P. : *Arch. Inst. Pasteur Martinique*, 1950, *3*, 15-26. — (624) Montestruc E., Le Saget M., Berdonneau R. : La thérapeutique sulfonée dans la lèpre par voie intramusculaire. - *B.S.P.E.*, 1955, *48*, 64-76. — (625) Montoya R., Pesce H. : *Rev.*

bras. leprol., 1952, *20*, 141-155 ; *I.J.L.*, 1954, 358. — (626) Morales A.M. (Synthesis of Diasone). - *Anales fac. farm, y bioquim. Univ. nacl. San Marcos* (Lima, Pérou), 1950, *1*, 607-614. — (627) Moran Palacios F., Such M., Garcia Pérez A., de la Torre : *Mem. VI° Cong. Intern. Lepr.* (Madrid), 1953, p. 340. — (628) Moraz J., de Castro J. : Les sulfones. - *Nouveautés méd.*, 1952, *1*, 4, p. 195. — (629) Motta de Aquino U. : *Rev. bras. leprol.*, 1949, *17*, 45-47 ; *I.J.L.*, 1951, 255.

(630) Muir E. : *I.J.L.*, 1944, *12*, 1-6. — (631) Muir E. : *Lep. Rev.*, 1946, *17*, 87-95 ; *I.J.L.*, 1948, 108. — (632) Muir E. : *I.J.L.*, 1950, *18*, 299-308. — (633) Muir E. : *Lep. Rev.*, 1951, *22*, 67-79, et *I.J.L.*, 1951, *19*, 453-466. — (634) Muir E. : *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. and Hyg.*, 1952, *46*, 113-122 ; *I.J.L.*, 1952, 403. — (635) Muir R., Shamleffer V.J., Jones L.R. : Studies pertaining to the antibacterial activity of sulfathiazol. - *J. Bact.*, 1942, *44*, 95-110. — (636) Mukerjee N., Sen N.R. : *Lep. India*, 1956, *28*, 121-127 ; *T.D.B.*, 1957, 1089. — (637) Mungavin J.M. : A review of the relative activity of the sulphones. - *Internat. Med. Abst. et Rev. Calcutta*, 1951, *9*, 31-33 ; *I.J.L.*, 1952, 158. — (638) Muraz G. : *Bull. Acad. Méd.* ,1954, *138*, 155-159. — (639) Nahas L., Rzeppa H., de Souza-Lima L. : Blood picture in sulfone treatment of leprosy. Relation with the dose and blood concentration of the drug. - *I.J.L.*, 1954, *22*, 22-30 ; *B.I.P.*, 1956, 2733.

(640) Nakamura M. : Inhibition of enzymes. I) Inhibition of potato phosphorylase by sulfonamide derivatives. - *J. Agr. Chem. Soc. Japan*, 1950, *24*, 5-8 ; *C.A.*, 1953, 1758 d. — (641) Nakamura M., Shingu M. : *Lepro*, 1951, *20*, 109-112 ; *I.J.L.*, 1952, 422. — (642) Narasimhachari R. : *Indian J. Vener. Dis.*, 1954, *20*, 56-57 ; *I.J.L.*, 1957, 296. — (643) Navarro J.S., Cabrera J.M.P., Aramburu N. : *Rev. Argentina de Leprologia*, 1953, *1*, 5-6 ; *Ann. Dermat. Syph.* Paris, 1954, *81*, 705. — (644) Naylor R.F. : Study of the action of sulphones on the metabolism of mycobacteria. - *Trans. VIIth. Cong. Intern. Lepr.* (Tokyo), 1958, pp. 82-87. — (645) Nicolau S.G., Vulcan P. : Estimation of the value of the lepromatous leprosy treatment with D.D.S... - *VIIth. Cong. Intern. Lepr.* (Tokyo), 1958 - Abstr., p. 180. — (646) Nicolau S.G., Vulcan P. : *Arch. klin. u. exper. Dermat.*, 1958, *207*, 486-498 ; *I.J.L.*, 1960, 401. — (647) Nishimura S., Kono M. : *Lepro*, 1950, *19*, 22-23 ; *I.J.L.*, 1952, 159. — (648) Nishimura S., Masuda T., Hayashi I., Sonoda R. : *Lepro*, 1955, *24*, 283-287 ; *I.J.L.*, 1956, 243. — (649) Nitti F., Bovet D., Hamon V. : *C.R. Soc. Biol.*, 1938, *128*, 26-28.

(650) Nitti F., Joyeux, cités par Cottet et coll. - in : *Thérapie*, 1951, *6*, p. 272. — (651) Nitti F., Matti J. : *C.R. Soc. Biol.*, 1942, *136*, 401-402. — (652) Nitya Anand, Dudani A.T., Wadia P.S. : Studies in potential antimycobacterial agents. VI) Estimation of p.ethylamino p'aminodiphenylsulphone in tissues and fluids of experimental animals. - *J. Sci. Indust. Res. B India*, 1955, n° 9, 145-148. — (653) Nitya Anand, Kohli J.D., Khosla M.C. : Studies in potential antimycobacterial agents. IX) Distribution and excretion studies on p.ethylamino p'aminodiphenylsulphone. - *J. Sci. Indust. Res. B India*, 1955, n° 9, 156-162. — (654) Nitya Anand, Vyas G.N., Dhar M.L. : *J. Sci. Indust. Res. 12 B India*, 1953, 353-357. — (655) Northey E.H. : Sulfonamides and allied compounds. - Reinhold publ. Corp., New York, 1948. — (655°bis) O'Byrne A. : Antithyroid substances in the treatment of leprosy. - *I.J.L.*, 1960, *28*, 401-407. — (656) Oeriu S., Voinescu M. et coll. Part. I) - Angelescu, Radulescu et coll. (Part. II) : Stud. cerc. Inframicrobiol. - *Microbiol. Rom.*, 1955, *6*, 1-2, 187-190 ; *Bull. C.N.R.S.*, 1956, 17-114099. — (657) O'Meara R.A.Q., Mac Leanny P.A. : *Lancet*, 1947, 11, 747-752. — (658) Ostendorf : *M. Med. Woch.*, 1942, 472. — (659) Palazzoli, Bovet D. : *Bull. Soc. française Derm. et Syph.*, 1937, *44*, 1900.

(660) Paradiso-Barilli M. : *Riv. Clin. pediat.*, 1952, *50*, 122-124 ; *C.A.*, 1953, 4505 a. — (661) Pardo-Castello V., Tiant F.R. et coll. : *Bol. Soc. Cubana Dermat. y Sifil.*, 1948, *5*, 159-169 ; *I.J.L.* ,1951, 254. — (662) Pardo-Castello V., Tiant F.R. et coll. : *Bol. Soc. Cubana Dermat. y Sifil.*, 1946, *3*, 12. — (663) Parke, Davis & C°. — Sulfones in leprosy and tuberculosis. - P., D. & C°, Regent Str., London. — (664) Parke, Davis & C° : Promin and Promizole in tuberculosis and leprosy. - P., D. & C°, Detroit, 32, Michigan, U.S.A. — (665) Parke, Davis & C° : Promacetin. Monographie. - P., D. & C°, Detroit, 32, Michigan, U.S.A. — (666) Parrod J, Cottet J., Rist N., Laszlo L. : *B.S.C.F.*, 1953, 626-627 ; *C.A.*, 1954, 5136 b. — (667) Paul H. : *Lep. Rev.*,

1952, *23*, 115-121 ; *I.J.L.*, 1953, 275. — (668) PAUL H. : *Lep. India*, 1953, *25*, 86-87 ; *I.J.L.*, 1953, 401. — (669) PELT J. : L'activité pharmacodynamique des sulfones et leur utilisation dans le traitement de la lèpre. - *Bull. Soc. Pharm.* Nancy, déc. 1959, pp. 15-28.

(670) PENNEC J. : La promine intradermique dans le traitement de la lèpre lépromateuse. - *Rev. Serv. Santé Publ. Guadeloupe*, 1950, *1*, 9-13 ; *I.J.L.*, 1952, 158. — (671) PHILIPPS G.M., HUNTER J.S., SHUTTON L.E. : *J. Chem. Soc. London*, 1945, pp. 146-162. — (672) PICKHOLTZ : *J. Chem. Soc.*, 1946, 685. — (673) PIETTE M., Mme PIETTE C. : *A.P.F.*, 1958, *16*, p. 109. — (674) PLANET N. OLIVEIRA B.S., CARVALHO C.M., MAURI A.C. : *Rev. bras. leprol.*, 1952, *20*, 214-217 ; *T.D.B.*, 1953, 724. — (675) PODDAR R.K., CHATTERJEE K.R. : Autoradiographic detection of sulphone in the affected tissues of leprosy patients. - *Nature*, London, 1957, *180*, 854-855 ; *T.D.B.*, 1957, 412. — (676) PÖHLS P. : *Angew. Chem.*, 1949, *61*, 188-190. — (677) PREJEAN B.M. : *Dent. Survey*, 1947, *23*, 1411. — (678) PRO PHARMACOPŒA : Chaulmosulfone. - *A.P.F.*, 1958, *16*, 374-376. — (679) PRO PHARMACOPŒA : Diaphénylsulfone. - *A.P.F.*, 1959, *17*, 228-231.

(680) PRO PHARMACOPŒA : Carboxyméthylcellulose sodique. - *A.P.F.*, 1960, *18*, 454-456. — (681) PUCHOL J.R., CARRILLO-CASAUX P. : *Mem. VIo Cong. Intern. Lepr.* (Madrid), 1953, p. 244 ; *I.J.L.*, 1953, 567. — (682) QUEVAUVILLER A. : *Rev. Paludisme*, 1946, p. 257. — (683) QUEVAUVILLER A. : *Rev. Paludisme*, 1947, *5*, 40-45 ; *Prod. pharm.*, 1947, 313. — (684) QUEVAUVILLER A. : *Rev. Paludisme*, 1947, *5*, 11. — (685) RAIZISS G. : Toxicity of Diasone. - *J. Lab. Clin. Med.*, 1945, *30*, 317-326. — (686) RAIZISS G., CLEMENCE L., FREIFELDER M. : *J.A.C.S.*, 1944, *33*, 43. — (687) RAIZISS G., CLEMENCE L., SEVERAC M., MOETSCH J. : *J.A.C.S.*, 1939, *61*, 2763-2765 ; *Prod. pharm.*, 1943, 162 D. — (688) RAMAN K., RAGHAVAN M., GUHA P.C. : *J. Indian Chem. Soc.* 1953, *30*, 723-724. — (689) RAMANUJAM K. (Une sulfone bon marché, sûre et efficace). — *Lep. India*, 1951, *23*, 67-74.

(690) RAMANUJAM K. : *Lep. Rev.*, 1953, *24*, 156-164 ; *I.J.L.*, 1954, 109. — (691) RAMANUJAM K. : *I.J.L.*, 1956, *24*, 196-197. — (692) RAMANUJAM K., SMITH M. : *Lancet*, 1951, *260*, 21-22 ; *I.J.L.*, 1952, 285. — (693) RAO A.V. : *Lep. India*, 1953, *25*, 88 ; *I.J.L.*, 1953, 402. — (694) RATH DE SOUZA P., DE SOUZA LIMA M. : Sobre o mecanismo de açâo terapeutica dos derivados sulfonicos na lepra lepromatosa. - *Rev. bras. leprol.*, 1950, *18*, 59-68, et *I.J.L.*, 1952, *20*, 365-376 (Discussion par J.W. MILLAR et S.N. CHATTERJEE : *I.J.L.*, 1953, pp. 249-252) ; *I.J.L.*, 1951, 502 ; *B.I.P.*, 1951, 811. — (695) Mlle RAYROUX J., JARDIN Cl. : Dosage des sulfones dans le sang (d'après SIMPSON et BROWNLEE) et dans l'urine (d'après DUBOST). - *B.S.P.E.*, 1954, *47*, 127-139 (*Addendum*). — (696) RELVICH A.L. : *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. and Hyg.*, 1956, *50*, 97-101 ; *I.J.L.*, 1957, 428. — (697) RELWICZ A.L. : *Lep. Rev.*, 1950, *20*, 30-34 ; *I.J.L.*, 1950, 554. — (698) RESTELLINI J. : Chimiothérapie de la tuberculose par les sulfones. - *Thèse Doct. Méd.* Paris, 1949. — (699) *Revista brasileira de leprologia* : Symposium B.C.G. - *Lèpre*, 1957, *25*, 4, oct., doc.

(700) REYES E., BARRIENTOS E., RODRIGUEZ J.J. et coll. : *Arch. Dermat. et Syph.*, 1949, *59*, 118 ; *I.J.L.*, 1949, 496. — (701) RHÔNE-POULENC : Procédé pour la préparation de sulfones thérapeutiquement actives. - *B.F.*, no 892.196, 25-6-41, 3-1-44, 30-1-44 ; *Prod. pharm.*, 1946, 194 ; *Farmaco*, 1946, 369. — (702) RICHTER J. : *Z. anal. Chem.*, 1954, 277-279 ; *C.A.*, 1954, 10996 a. — (703) RIECKMANN B. : *Mem. Inst. Butantan* (Sao Paulo), 1952, *24*, 77-83 ; *C.A.*, 1954, 10646 c. — (704) RIESZ E. (Intervention of electronic resonance and surface phenomena in the action of antibiotics). - *Cong. Intern. Biochim.* Résumés communs. 2e Congrès. Paris, 1952, 113-115 (en français) ; *C.A.*, 1954, 8328 f. — (705) RIO-LEON E. : *Rev. Sif. Lep. y Derm.*, 1951, *7*, 53-68 ; *I.J.L.*, 1952, 288. — (706) RIST N. : *C.R. Soc. Biol.*, 1939, *130*, 972-975. — (707) RIST N. : Chimiothérapie sulfamidée et tuberculose expérimentale. - *J. Méd. Leysin*, 1945, no 6. — (708) RIST N. : *Rev. Tuberc.*, 1946, 1, 88. — (709) RIST N. : *Schw. Ztschr. Tuberk.*, 1948, *5*, 41-48.

(710) RIST N. : *Schweiz. Med. Wschr.*, 1948, *78*, 224-229. — (711) RIST N., BLOCH-GRUMBACH F., HAMON V. : *C.R. Soc. Biol.*, 1939, *130*, 976-980. — (712) RIST N., BLOCH F., HAMON V. : *Ann. I.P.*, 1940, *64*, 203-237. — (713) RIST N., BOYER F., SAVIARD M., HAMON V. : Sur le mode d'action d'une sulfone thymolée argentique. - *Rev. Tuberc.* Paris, 1954, *18*, 179-188 ; *I.J.L.*, 1956, 114 ;

T.D.B., 1955, 164. — (714) Rist N., Cottet J. : Les sulfones en thérapeutique. - *Presse médicale*, 1949, *57*, 743-745. — (715) Rist N., Grumbach F. et coll. : *A.P.F.*, 1958, *16*, 679-684. — (716) Rist N., Veran P. et coll. : *Sem. Hôp.* Paris, 1951, *27*, 1830. — (717) Roblin, Williams, Anderson : *J.A.C.S.*, 1941, *63*, 1930. — (718) Rodriguez J.N. : *J. Philippine Med. Assoc.*, 1949, *25*, 435-440 ; *I.J.L.*, 1950, 435. — (719) Rodriguez J.N. : Relapses following D.D.S. treatment. - *VIIth Cong. Intern. Lepr.* (Tokyo), 1958 - Abstr., p. 186, et *Trans. VIIth Cong. Intern. Lepr.* (Tokyo), 1958, pp. 233-241 (Discussion Davey, p. 241) ; *I.J.L.*, 1958, *26*, 305-312.

(720) Romero A., Brenes Ibarra A. et coll. : *I.J.L.*, 1948, *16*, 265. — (721) Rose F.L. : *Brit. P.*, 556, 901 (1942). — (722) Rosenfeld G., Rzeppa H., Nahas L., Schenberg S. : *Mem. Inst. Butantan* (Sao Paulo), 1952, *24*, 69-76 ; *C.A.*, 1954, 1570 h ; *T.D.B.*, 1954, 187. — (723) Sr. Ross H. : Blood and urine concentrations of promin, diasone and promizole in the treatment of leprosy. - *I.J.L.*, 1947, *15*, 236-245. — (724) Sr. Ross H. : Studies of the absorption, excretion and distribution in the body of the sulfones used in the treatment of leprosy. - *I.J.L.*, 1950, *18*, 333-344. — (725) Sr. Ross H., Gemar F. : Blood and urine concentrations of free and hydrolysed sulfones in leprosy patients under treatment. - *I.J.L.*, 1951, *19*, 153-160. — (726) Roy A.T. : *Indian Med. J.*, 1950, *44*, 228-229 ; *I.J.L.*, 1952, 286. — (726 bis) Roy A.T. : *Indian Med. Gaz.*, 1951, *86*, 373-375 ; *I.J.L.*, 1952, 556. — (727) Roy A.T. : Suspension of D.D.S. in leprosy. - *Lep. Rev.*, 1952, *23*, 73-79 ; *I.J.L.*, 1953, 119. — (728) Roy A.T. : *Lep. India*, 1953, *25*, 87, et 1952, *24*, 130-132 ; *I.J.L.*, 1953, 401. — (729) Roy : *Lep. Rev.*, 1954, *25*, 77-80 ; *T.D.B.*, 1954, 1069, et *I.J.L.*, 1956, *24*, 198.

(730) Roy A.T. : *Antiseptic*, 1955, *52*, 709 ; *I.J.L.*, 1956, 353. — (731) Roy A.T. : *I.J.L.*, 1956, *24*, 45-50. — (732) Rzeppa H.W. : Concentração sanguinea da diaminodifenilsulfona e dois de seus derivados no tratamento da lepra. - *Ciencia e Cultura*, 1951, 3 (1), 29. — (733) Rzeppa H.W. : 4,4'-diaminodifenilsulfona e dois de seus derivados N,N'-substitudos, estudos de absorção e eliminação. - *Ann. Paulistas Med. Cir.*, 1951, *62*, 2, 148. — (734) Saccarello A., Cavallini G. : *Chim. e Ind.* (Milan), 1942, *24*, 425-426 ; *Prod. pharm.*, 1943, 211 D. — (735) Sagher F., Brand N. : *I.J.L.*, 1953, *21*, 161-167 ; *T.D.B.*, 1954, 276. — (736) Sah P.P.T. : *J. Chinese Chem. Soc.*, 1947, *15*, n° 1, 68-76 ; *Prod. pharm.*, 1948, 357. — (737) Sah P.P.T. : *J. Chinese Chem. Soc.*, 1947, *15*, n° 1, 77-86 ; *Prod. pharm.*, 1948, 357. — (738) Sah P.P.T. : *J. Chinese Chem. Soc.*, 1947, *15*, n° 2, 147-149 ; *Prod. pharm.*, 1948, 263. — (739) Sah P.P.T. : *Rec. Trav. Chim. Pays-Bas*, 1950, *69*, 277-280 ; *C.A.*, 1950, 6531.

(740) Sah P.P.T. : *Rec. Trav. Chim. Pays-Bas*, 1950, *69*, 1025-1030. — (741) Sah P.P.T. : *Rec. Trav. Chim. Pays-Bas*, 1950, *69*, 1407-1434 ; *Prod. pharm.*, 1951, 449. — (742) Sah P.P.T., Daniels T.C., Chen K.K., Kleiderer E.C. : *Rec. Trav. Chim. Pays-Bas*, 1949, *68*, 118-124 ; *Prod. pharm.*, 1949, 314. — (743) Sah P.P.T., Eli Lilly & C° : *U.S.P.* 2.520.438, 29 août 1950 ; *C.A.*, 1951, 313 b. — (744) Sah P.P.T., Oneto J.F. : *Rec. Trav. Chim. Pays-Bas*, 1950, *69*, 1435-1447 ; *Prod. pharm.*, 1951, 450. — (745) Sah P.P.T., Oneto J.F., Rohrmann E., Kleiderer E.C. : *Rec. Trav. Chim. Pays-Bas*, 1949, *68*, 141-146 ; *Prod. pharm.*, 1949, 445. — (746) Sah P.P.T., Pien H.C. : *J. Chinese Chem. Soc.*, 1947, *15*, n° 1, 55-67 ; *Prod. pharm.*, 1948, 357. — (747) Sakai T. : *Ann. Rept. Research Inst. Tuberc. Kanazawa Univ.*, 1953, *11*, n° 1, 39-48. — (748) Salta, Lemos : *Med. Contemporanea*, 1952, *70*, 341-350 ; *I.J.L.*, 1954, 108. — (749) Saraiya P.R., Khanolkar V.R., Gopal-Ayengar A.R. : Radioactive D.D.S. - *I.J.L.*, 1955, *23*, 463.

(750) Sasaki : *C.A.*, 1954, 7790 c (résumé). — (751) Sassi L. : Sulfonémie. - *Arch. Inst. Pasteur Tunis*, 1956, n° 1, mars, 105-113 et 115-123. — (752) Satake Y. : Studies on therapeutic agents in leprosy ; the effect of acetylated D.D.S. - *Lepro*, 1958, *27*, 464-479 ; *I.J.L.*, 1960, 200 ; *T.D.B.*, 1959, 1145. — (753) Satake Y. : Studies on anti-leprotic agents. Chemico-pharmacological studies on acetylated derivatives of 4,4'-diaminodiphenylsulfone (D.D.S.). - *Kumamoto Med. J.*, 1959, *12*, 77-90 ; *I.J.L.*, 1960, 199. — (754) Saviotti G. : *Farmaco*, 1947, *2*, 225-226. — (755) Schering A.G. : *D.R.* P. n° 735.560, 21-6-37, 15-4-43 (18-5-43) ; *Prod. pharm.*, 1946, 23. — (756) Schering A.G. : *B.F.*, n° 872.521, 28-12-40, 16-2-42, 11-6-42 ; *Prod. pharm.*, 1943, 13 D. — (757) Schering Corp. : U.S. P. 2331009, 1943 ; B.P. 510127, 1939. — (758)

Schering Corp. (Von Kennel, Kimmig) : U.S. P. 2343162, 1944. — (759) Schneider J., Jardin Cl., Jonchere H., Raud J., Tate J., Priolet G., Chavanne P. : Essais de nouvelles suspensions aqueuses de diaminodiphénylsulfone pour injections-retard dans le traitement de la lèpre. Emploi de la carboxyméthylcellulose, succédané stable de la gélose. - *Méd. trop.*, 1959, *19*, 23-35 ; *I.J.L.*, 1960, 198.

(760) Schneider J., Mlle Rayroux J. : Traitement de la lèpre par les sulfones. Concentration sanguine et élimination urinaire de la D.D.S. et d'un de ses dérivés après injections espacées de suspensions huileuses. - *B.S.P.E.*, 1950, *43*, 452-462. — (761) Schoog M. (Diaminodiphénylsulfone. Its assay and concentration in the blood). - *Arzneimittel Forsch*, 1952, 2, 512-514 ; *C.A.*, 1953, 3392 c. — (762) Schujman S. : *Arq. Serv. Nac. Lepra.* (Rio J.), 1946, *4*, 3, 77-84. — (763) Schujman S. : *I.J.L.*, 1948, *16*, 260. — (764) Schujman S. : *I.J.L.*, 1948, *16*, 145-146. — (765) Schujman S. : *I.J.L.*, 1953, *21*, 575. — (766) Schoier L. : La posologie des sulfones en thérapeutique de masse. - *Ann. Soc. belge Méd. Trop.*, 1954, *34*, 637 ; *I.J.L.*, 1955, 476. — (767) Scott D.B. : *Lancet*, 1951, *260*, 799-800 ; *I.J.L.*, 1952, 153. — (768) Secreto : La diaminodiphénylsulfone dans la malaria. - *Archivio Sci. Med.*, 1946, p. 139. — (769) Secundo Gloria T. (Comparative analytical study of bis (4-aminophenyl) sulfone and Diasone). - *An. fac. farm. e odontol. Univ. São Paulo*, 1953, *11*, 85-92 (publié en 1954).

(770) Sharp E.A., Payne E.H. : *I.J.L.*, 1948, *16*, 157-172. — (771) Short E.I. : *Brit. J. Pharmacol*, 1954, *9*, n° 3, 271-279 ; *T.D.B.*, 1955, 373 ; *I.J.L.*, 1956, 117. — (772) Shotton C., Simons F.M. : Sterilization of sulfanilamide powders. - *J. Pharm. London*, 1950, *2*, 231-235 ; *C.A.*, 1950, 5525. — (773) Siegfried : *Schw.* P. 234108 (1944). — (774) Simpson I.A. (Méthode de dosage des sulfones). - *I.J.L.*, 1949, *17*, 208-210. — (775) Simpson I.A., Cheek E.B., Tan Seng Poh : Report of the *Institute for Medical Research of Malaya*, 1954, 45-46. — (776) Simpson I.A., Molesworth B.D. : The fate of injected 4,4'-diaminodiphenylsulfone in humans and guinea-pigs. - *Lep. Rev.*, 1950, *21*, 5-16 ; *I.J.L.*, 1950, 555. — (777) Sirtori C., Truffini G., Talamazzi F. (Evaluation of certains antimitotic substances). - *Cong. Intern. Bioch.* Cong. Paris, 1952, 481 ; *C.A.*, 1954, 7671 d. — (778) Sloan N.R. : *Haw. Med. J.*, 1947, *7*, 19. — (779) Sloan N.R. : *I.J.L.*, 1948, *16*, 267.

(780) Sloan N.R., Chung-Hoon E.K. et coll. : *I.J.L.*, 1950, *18*, 1-9. — (781) Smirnova N.V. (p.aminophénylalcoylsulfones). - *J. Chem. Gen.* (U.R.S.S.), 1947, 17, 283. — (782) Smith H.W. : *J. Comp. Pathol.*, 1954, *64*, 15-19 ; *C.A.*, 1954, 8310 d. — (783) Smith M. (Technique of sulfone determination in skin tissues). - *Lep. Rev.*, 1949, *20*, 134-136 ; *I.J.L.*, 1951, 105. — (784) Smith M. : *I.J.L.*, 1949, *17*, 459-460. — (785) Smith M. : Pharmacological study of three sulfones. I), II), III). - *Lep. Rev.*, 1949, *20*, 78-88 (I), — *Lep. Rev.*, 1949, *20*, 128-134 (II), — *Lep. Rev.*, 1950, *21*, 17-29 ; *C.A.*, 1954, 5351 c ; *I.J.L.*, 1950, 122 et 553 et 554 ; *B.I.P.*, 1951, 810. — (786) Smith M.I. : *N.Y. State J. Med.*, 1945, *45*, 1665. — (787) Smith M.I., Emmart E.W., Stohlman : *Amer. Rev. Tuberc.*, 1943, *48*, 32. — (788) Smith, Emmart E.W., Westfall B.B. : *J. Pharm. and Exp. Ther.*, 1942, *74*, 163-174. — (789) Smith M.I., Jackson E.L., Bauer H. : *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 1949, *52*, 704-718 ; *Prod. pharm.*, 1950, 484.

(790) Smith M.I., Jackson E.L., Chang Y.T., Longenecker W.H. : Metabolic fate of the 4,4'-diaminodiphenylsulfone in the rabbits and its isolation from urine. - *Proc. Soc. exp. Biol.*, 1949, *71*, 23-25 ; *I.J.L.*, 1949, 356 ; *C.A.*, 1949, 5817 b. — (791) Smith M.I., Jackson E.L., Junge J.M., Bhattacharya B.K. ; *Amer. Rev. Tuberc.*, 1949, *60*, 62-77, et *I.J.L.*, 1949, *17*, 425-441. — (792) Smith M.I., Jackson E.L., Mac Closky W.T. : *Amer. Rev. Tuberc.*, 1946, *53*, 589-593. — (793) Smith M.I., Junge M., Mac Closky W.T. : *J.A.C.S.*, 1948, *37*, 461-464. — (794) Smith M.I., Mac Closky W.T., Jackson E.L., Bauer H. : *Proc. Soc. exp. Biol.*, 1947, *64*, 261. — (795) Smith R.S., Alexander S. : Heinz-body anaemia due to Dapsone. - *British Med. J.*, 1959, 1, 625. — (796) Soltys M.A. : *Nature*, London, 1945, *156*, 210-211 ; *Prod. pharm.*, 1946, 78. — (797) Souza Araujo (H.C. de) : Sobre o tratamento da lepra pelo promin. - Folheto mimeografado, Rio de Janeiro, 1947, et *Ann. Soc. belge Méd. Trop.*, 1947, *204*, 195-200. — (798) Souza Araujo (H.C. de) : *Mem. Inst. Osw. Cruz*, 1948, *46*, 579-580 ; *I.J.L.*, 1949, 497. — (799) Souza Araujo (H.C. de) : *Mem. Inst. Osw. Cruz*, 1949, *47*, 671-677 ; *I.J.L.*, 1952,

164. — (799 bis) Souza Araujo (H.C. de) : Caso impressionante da inefifacia das sulfonas na lepra. - *Rev. Brasil. Med.*, 1958, *15*, 827-829 ; *T.D.B.*, 1959, 1146.

(800) Souza Campos N. : *I.J.L.*, 1948, *16*, 301. — (801) Souza Campos N. : *Rev. bras. leprol.*, 1948, *16*, 89-106 ; *I.J.L.*, 1948, 301. — (802) Souza Lima (L. de) : *Rev. bras. leprol.*, 1948, *16*, 75-85 ; *I.J.L.*, 1949, 353. — (803) Souza Lima (L. de) : *I.J.L.*, 1948, *16*, 127-137. — (804) Souza Lima (L. de) : *Rev. bras. leprol.*, 1950, *18*, 24-32 ; *I.J.L.*, 1952, 154. — (805) Souza Lima (L. de) : Disadvantage of parenteral injection of D.D.S. - *I.J.L.*, 1956, *24*, 203. — (806) Souza Lima (L. de), Amendola F., Rzeppa H. : *Rev. bras. leprol.*, 1954, *22*, 1, 100-1. — (807) Souza Lima (L. de) : *Arq. Serv. Nac. Lepra* (Rio J.), 1946, *4*, 3, 9-76. — (808) Souza Lima (L. de) : *I.J.L.*, 1949, *17*, 19-21. — (809) S.P.E.C.I.A. : Ce qu'il faut savoir du Cimédone (3668 R.P.). - Specia, 28, cours Albert-I^er^, Paris (1950).

(810) Stancioli J., Diniz O., Aleixo J. : *I.J.L.*, 1953, *21*, 567. — (811) Stern E.S. (Une nouvelle sulfone atoxique et sa valeur thérapeutique). - *Tubercle*, 1954, *35*, 10, 252-253. — (812) Such, Moran Palacios et coll. : *Mem. VI° Cong. Intern. Lepr.* (Madrid), 1953, pp. 269-271. — (813) Sugasawa S., Sakurai K. : *J. Pharm. Soc. Japan*, 1940, *60*, 22. — (814) Summers W.A. : *American J. Trop. Med.*, 1949, *49*, 889. — (815) Suter : The organic chemistry of sulfur tetra covalent sulfur compounds. - John Wiley & Sons Inc. N.Y., 1944 (p. 164). — (816) Sweany H.C., Kloeck J.M. : *Amer. Rev. Tuberc.*, 1946, *53*, 254. — (817) Sweet L.A., Payne E.H. : *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 1949, *52*, 254. — (818) Sweet L.A., Payne E.H. (Symposium on the metabolic fate and determination of sulfones). - *I.J.L.*, 1950, *18*, 254-256. — (819) Swerts L. : *Ann. Soc. belge Méd. Trop.*, 1955, *35*, 785-800.

(820) Tabone J., Robert D. : *Ann. I.P.*, 1948, *74*, 146. — (821) Takada : *Japan J. Pharm. and Chem.*, 1953, *25*, 27-31 ; *C.A.*, 1954, 145 b. — (822) Takashima S. : *Trans. VIIth Cong. Intern. Lepr.* (Tokyo), 1958, pp. 242-249. — (823) Takayama Y. : *Lepro.*, 1957, *26*, 15-18 ; *I.J.L.*, 1958, 93. — (823 bis) Tamemasa O., Tsutsumi S. : *Lepro*, 1959, *28*, 276-278 ; *I.J.L.*, 1960, 338-339. — (824) Tanimura T., Nishimura S. : *Med. J. Osaka Univ.*, 1953, *3*, 675-684. — (825) Tanioku L. : *Lepro*, 1949, *18*, 102-105 ; *I.J.L.*, 1951, 392. — (826) Tanioku K. : *Lepro*, 1951, *20*, 174-184 ; *I.J.L.*, 1952, 406. — (827) Tarabini G. : The antiprotozoal action of the sulphones and the antimalarial action in particular. - *Lep. Rev.*, 1958, *29*, 111-113 ; *T.D.B.*, 1958, 731. — (828) Théraplix (Lab.) : Quelques généralités sur les sulfones. - Théraplix, Paris, 1950. — (829) Tisseuil J. : *B.S.P.E.*, 1937, *30*, 549-551.

(830) Titus E., Bernstein J. : The pharmacology of the sulfones. - *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 1949, *52*, 719-728 ; *I.J.L.*, 1950, 293 ; *Prod. pharm.*, 1950, 484. — (831) Toomey J.A., Dice M.E. : Blood promin levels in man. - *J. Pediat.*, 1941, *18*, 6. — (832) Torrella E. : *Fontilles*, 1949, *2*, 315 ; *I.J.L.*, 1951, 382. — (833) Torrella Gil E. : *Fontilles*, 1952, *3*, 21-52 ; *C.A.*, 1955, 13521 b. — (834) Touzin R., Bocat R. : Contribution à la chimiothérapie-retard de la lèpre par l'Hyrgathione. - *B.S.P.E.*, 1958, *51*, 23-31 ; *T.D.B.*, 1958, 1021 ; *I.J.L.*, 1960, 198. — (835) Touzin M., Merland R. : Elimination de la sulfonemère par le lait de femme. - *Méd. trop.*, 1952, *12*, 536-541. — (836) Touzin M., Merland R. : *Méd. trop.*, 1953, *13*, 1002-1024, et *Mem. VI° Cong. Intern. Lepr.* (Madrid), 1953, pp. 271-288. — (837) Trabucchi C. (The passage of sulfones through the blood-spinal fluid barrier). - *Atti soc. med. chir. Padova*, 1945, *23*, 23 pp. ; *C.A.*, 1949, 5119 e. — (838) Trefilova L.F., Postovskij I. Ja. (Quelques dérivés du diphényle et leur activité tuberculostatique). - *Dokl. Akad. Nauk. S.S.S.R.*, 1957, *114*, n° 1, 116-119 ; *Prod. pharm.*, 1958, 364. — (839) Trefouel J., Martin R. : Des sulfamides aux sulfones. - *Sem. Hôp.* Paris, 1950, *26*, 3084-3091 ; *Presse médicale*, 1950, *58*, 1374.

(840) Trefouel J., M^me^ Trefouel T. : in : « Traité de chimie organique » de Grignard et coll. Masson, Paris. (Tome XXII, p. 1243). — (841) Tsuruoka M. : The relation between chemical structure and antibacterial effect of sulfa drugs. - *J. Pharm. Soc. Japan*, 1951, *71*, 336-356. — (842) Tzanck A., Basset A. : *Bull. Soc. française Derm. et Syph.*, 1949, *56*, 186-188 ; *I.J.L.*, 1951, 253. — (843) Tzanck A., Basset A., Salomon L. : *Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1952, *68*, 749-752. — (844) Tzanck A., Basset A., Salomon L. : *Presse médicale*, 1953, *61*, 249-250. — (845) Tzanck A., Basset A.,

SALOMON L. : *Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp.* Paris, 1953, *69*, 715-718 ; *T.D.B.*, 1954, 277. — (846) TZANCK A., DAGUET G. : *Arg. mineiros Leprol.*, 1950, *10*, 106-107 ; *I.J.L.*, 1952, 556. — (847) U.C.L.A.F. (Lab.) : 4,4'-diaminodiphénylsulfone. - Doc. U. 9-56, 6, rue Monsieur, Paris (7e). — (848) URQUIA D.A. : *C.R. Soc. Biol.*, 1955, 11-12, 1176-1178. — (849) URQUIA D.A. : *C.R. Soc. Biol.*, 1956, *149* (21-22), 1948-1950. — (849 bis) USHIO K., TAKAYAMA Y., IKEDA K. : *Lepro*, 1957, *26*, 19-23 ; *I.J.L.*, 1958, 94.

(850) VAISSEAU et coll. : *Gaz. Méd. France*, 10 avril 1956, n° 7, 677-678. — (851) Van ARKEL C.G. : Ultraviolet absorption in pharmaceutical research. - Festschrift Paul Casparis, 1949, 13-19 ; *C.A.*, 1950, *44*, 9624 d. — (852) VEDAMUTHU : *Lep. India*, 1954, *26*, 13-15 ; *T.D.B.*, 1954, 598 ; (853) VERAN P., RIST N., BALLET et coll. : *Rev. Tuberc.*, 1950, *14*, p. 1186. — (854) VERAN P., RIST N., COTTET J., GUINOT U. : *Rev. Tuberc.*, 1951, *15*, 82. — (855) VITOLO A.E. (Aplication of the reaction of Roux to some sulfonamides). - *Boll. Chim. Farm.*, 1949, *88*, 285-287 ; *C.A.*, 1950, 687. — (856) VITOLO A.E. : Ulteriori ricerche per la caratterizzazione dei sulfamici e dei solfoni con il reattivo di Roux. - *Boll. Chim. Farm.*, 1950, *89*, 351-360 ; *Prod. pharm.*, 1951, 233. — (857) VIVARELLI, CLIVETTA : *Giorn. italiano Dermat. e Sifil.*, 1943, *84*, fasc. 3, juin, pp. 372-386. — (858) WADE H.W. : Questions about the sulfones. Sulfones in the body. The Bratton-Marshall procedure. - *I.J.L.*, 1950, *18*, 237-244. — (859) WADE H.W. : The trend to D.D.S. - *I.J.L.*, 1951, *19*, 344-349.

(860) WADE H.W. : *I.J.L.*, 1956, *24*, 189-190. — (861) WADE H.W. : *I.J.L.*, 1959, *27*, 266-267. (Voir aussi : SMITH, ALEXANDER, in : *I.J.L.*, 1959, 289). — (862) WADIA P.S., KHOSLA M.C., NITYA ANAND : Studies in potential antimycobacterial agents. VII) Separation of diaminodiphenylsulphides, sulphoxides and sulphones by paper partition chromatography. - *J. Sci. Indust. Res. B India*, 1955, n° 9, 148-152. — (863) WALKER J. : *J. Chem. Soc. London*, 1945, p. 630. — (864) WEILLER P. : *Rev. Tuberc. Fr.*, 1956, *20*, n° 4, 349-352. — (865) WEISS W., BOGEN E. : *Amer. Rev. Tuberc.*, 1950, *62*, 160-169 ; *I.J.L.*, 1950, 550. — (866) WEIYLARD, SWANEZY : *J.A.C.S.*, 1949, *71*, 4134. — (867) WERNER : Estimation of promin and study of its excretion. - *Irish J. Med. Soc.*, 1944, juin, 189-192. — (868) WEVILL L.B. : *I.J.L.*, 1952, *20*, 258. — (869) WHARTON L.H. : *Lep. Rev.*, 1946, *17*, 96-98 ; *I.J.L.*, 1948, 110.

(870) WHARTON L.H. : *I.J.L.*, 1947, *15*, 231-235. — (871) WHARTON L.H. : *I.J.L.*, 1948, *16*, 263. — (872) WHARTON L.H. : *Lep. Rev.*, 1948, *19*, 2, 71. — (873) WHEATE H.W. : *East African Med. J.*, 1951, *28*, 272-277 ; *I.J.L.*, 1953, 119. — (874) WHEATE H. : *Lep. Rev.*, 1951, *22*, 79-80 ; *I.J.L.*, 1952, 296. — (875) WHEATE H.W. : Regional differences in tolerance of sulfones. - *I.J.L.*, 1958, *26*, 262-263. — (876) WORLD HEALTH ORGANISATION : Groupe scientifique de recherches sur la lèpre. Rapport au Directeur général. Genève, 16-20 février 1959. — (876 bis) WORLD HEALTH ORGANISATION : International work in leprosy. - *W.H.O.*, 1960, 39 pp. ; *I.J.L.*, 1960, 349. — (877) WILLIAMS E.H., WILLIAMS P.H. : The story of Kuluva. - *Lep. Rev.*, 1953, *24*, 132-138 ; *T.D.B.*, 1953, 1148. — (878) WINTER P.D. : Sulphone treatment of leprosy. - South Africa Leprosy Conference, Pretoria, 19-20 oct. 1948 ; *I.J.L.*, 1949, 122. — (879) WOLCOTT R.R. : *Publ. Hlth Rep.*, 1956, 71, 1000.

(880) WOLCOTT R.R. Sr. ROSS H. : *I.J.L.*, 1953, *21*, 437-440 ; *I.J.L.*, 1953, 579. — (881) WOODS D.D. : *B.S.C.B.*, 1948, *30*, 730-747. — (882) WOODS D.D. : Aspects of the selective toxicity of sulphonamides and others metabolites. - *Soc. Exp. Bio. Symposia*, 1949, *3*, 177. — (883) WOOLEY W. : A study of antimetabolites. - John Wiley, éd., 1952. — (884) WORSFOLD J.T. (Chimiothérapie de la lèpre). - *Lancet*, 1955, *268*, 6864, p. 620. — (885) YOSHIE Y., TAKEDA Y., KOSHIRO Y., HATTORI T. : Chemotherapy of leprosy with di (p.hydrazinophenyl) sulfone. - *Jap. J. Exp. Med.*, 1952, *22*, 317-323 ; *I.J.L.*, 1954, 234. — (886) YOSHINAGA T. : *Lepro*, 1956, *25*, 31-35 ; *I.J.L.*, 1956, 504. — (887) YOSHINAGA T. : Studies on the absorption of promin through the skin. - *Lepro*, 1956, *25*, 138-142 ; *I.J.L.*, 1957, 158. — (888) YOSHINAGA T. : *Lepro*, 1956, *25*, 143-146 ; *I.J.L.*, 1957, 158. — (889) YOUMANS G.P. : *Quart. Bull. North Univ. Med. School*, Chicago, 1946, *20*, 420.

(890) ZASOSOW (Dérivés diacylés de la diaminodiphénylsulfone). - *J. Ch. Gén. Russ.*, 1947, *17*, 471.

CHAPITRE III

LES COMPOSÉS ORGANIQUES DU SOUFRE AUTRES QUE LES SULFONES THIOURÉES SUBSTITUÉES

« Thiosemicarbazone, thiols, mercapto compounds act by the same mechanism. »

R.L. MAYER.

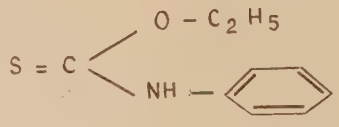
Bien avant l'apparition des sulfones, du Tb I et des thiocarbanilides, le *soufre* (a), sous des formes diverses, en usage externe et interne, a fait partie de l' « arsenal thérapeutique ».

En Islande, au siècle dernier, les lépreux se rendaient aux sources sulfureuses chaudes pour y prendre des bains de vapeur. En Italie, les ladres hantaient les solfatares de Pouzzoles et les fumerolles du Vésuve. Au Japon, à Kusatsu, E. BAELZ rapporte que les lépreux prenaient en un mois cent trente bains de trois minutes dans une source jaillissant à 50° et contenant notamment de l'acide sulfurique (XLVII).

Une combinaison colloïdale de soufre et d'antimoine, l'*oscol*, était autrefois administrée par voie parentérale, ainsi qu'un autre produit nommé *Sulfurol* qui agissait, dit-on, par pyrétothérapie (231). Entre 1930 et 1940, diverses préparations soufrées ont été proposées, en particulier pour des bains et pour le poudrage des ulcères (341) (143) (334) (335) (343) (378) (XXVII *e*).

En 1937, KOMATSU (194) rapporte les résultats d'un nouveau traitement de la lèpre : sur trente-huit cas traités, vingt-huit sont améliorés après trois ans. Il s'agit d'injections intramusculaires d'une solution huileuse de *phénylthiouréthane* (A).

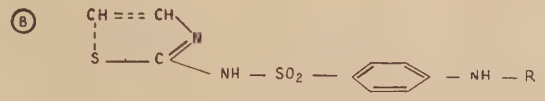
(A)



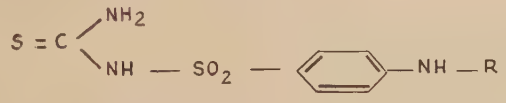
(a) Voir également chap. « Agents chimiques divers », § Oxydants et réducteurs.

D'autre part ce produit n'a pas d'effet curatif sur la « lèpre » murine (313).

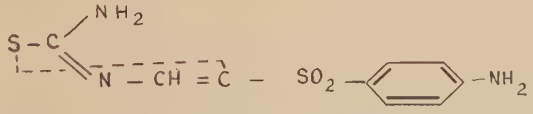
Les premiers essais des sulfamides dans le traitement de la lèpre ne furent pas couronnés de succès : la sulfanilamide, la sulfapyridine se sont montrées inactives. Cependant, lorsqu'à la suite des travaux de R. L. Mayer (239), on s'est adressé à des sulfamidés apparentés à la *thiourée*, des résultats thérapeutiques intéressants ont apparu. Ce fut d'abord le *sulfathiazol*, sous forme sodique et cinnamylidénique, qui peut s'écrire : (B)



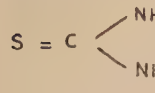
puis la *sulfathiourée*, ou Fontamide cinnamylidénique (C)



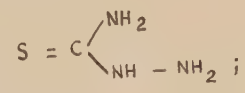
Entre 1945 et 1949 la sulfamidothérapie de la lèpre était en bonne voie. Mais elle dut laisser la place à la sulfonothérapie qui semblait un peu plus satisfaisante. Parmi les sulfones actives, une seule ne dérivait pas de la sulfone-mère, mais s'apparentait à la thiourée, c'est le *Promizole*, synthétisé par Bambas en 1945 (13) (230) (D).



Les travaux de Jouin et Buu-Hoï (177), publiés en 1946, mettent en relief l'activité tuberculostatique (faible) de la thiourée,

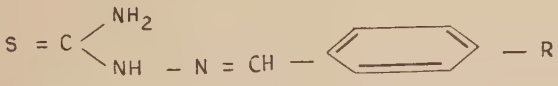


, et surtout de la thiosemicarbazide



; mais ce dernier corps est trop toxique pour l'homme (314).

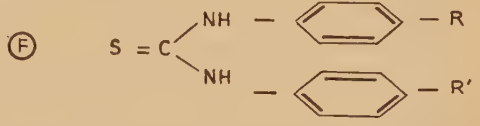
En partant des sulfamidés tuberculostatiques, Domagk, Behnish, Mietzsch et Schmidt sélectionnent, parmi un grand nombre de composés soufrés, trois *thiosemicarbazones* d'aldéhydes aromatiques (95) : le Tb I, le Tb II et le Tb III (E).



R = —NH—CO — CH_3 (Tb I)
R = —O — CH_3 (Tb II)
R = — SO_2 — CH_2 — CH_3 (Tb III)

Parmi ceux-ci le Tb I fait une carrière intéressante dans le traitement de la tuberculose (93) (94) (96) (289) et devient un des premiers médicaments de la lèpre.

Quelques années avant l'apparition des thiosemicarbazones, R. L. Mayer (239) (240), se basant sur la parenté botanique du bacille tuberculeux avec certains champignons, émit l'hypothèse d'une parenté biochimique entre ces micro-organismes : R. L. Mayer eut l'idée d'essayer contre le bacille tuberculeux un certain nombre d'agents antifongiques, en particulier la paraaminobenzène sulfonylthiourée. En 1953, Mayer et ses collaborateurs montraient qu'un grand nombre de thiocarbanilides p,p'-disubstitués possédaient une activité tuberculostatique *in vitro* et *in vivo* considérable (F).



Ces résultats furent confirmés et élargis à de nombreuses autres thiourées par Buu-Hoï et Xuong. Parmi ces thiocarbanilides, l'un d'eux a été sélectionné récemment par Mayer sous le nom de SU-1906 ; c'est le 4-diméthylamino-4'-butoxythiocarbanilide, qui est un léprostatique de valeur.

A côté de ces thiourées substituées, la thérapeutique de la lèpre s'est enrichie depuis quelques années de dérivés du *thioéthyle* — S — C_2H_5, sélectionnés par Del Pianto, Davies et Driwer, et d'un sulfamidé, la *Sulfaméthopyrazine*.

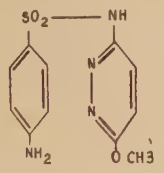
A. — SULFAMIDES

Chorine, dès 1936 (57), étudie sur la « lèpre » murine les effets du *paraaminophénylsulfamide* (*1162 F*), du 1188 F et du 1189 F ; ces sulfamides ne manifestent aucune activité. Poursuivant ses essais, Chorine trouve que la sulfanilamide a un effet favorable sur les ulcères et maux perforants lépreux (59) ; son action s'exercerait sur les germes associés (113). Le 1162 F agit aussi sur les lésions fermées de la lèpre humaine, mais à des doses impossibles à atteindre par voie buccale (59). En injections intradermiques, ou en applications locales, le 1162 F a une action sur le bacille de Hansen ; mais elle est faible (58) (59) (113). Faget *et al.* (105) aboutissent à des résultats analogues : action sur l'infection secondaire, mais risque d'hyperéosinophilie. Krakower *et al.* (199) reprennent les essais de Chorine sur le rat et aboutissent à des résultats quelque peu différents : si la sulfanilamide n'a pas d'action curative, elle empêche néanmoins l'évolution de l'infection.

Les essais se poursuivent avec d'autres sulfamides, notamment la *sulfapyridine*, et aboutissent, sur le bacille murin, à des résultats discordants (88) (91). Avec le *sulfathiazol sodique* (1) (338) (209) et le *sulfathiazol cinnamylidénique* (281) (209) (320) des améliorations très intéressantes sont observées dans la lèpre humaine ; mais ce médicament doit être employé prudemment en raison des réactions fébriles qu'il provoque (331) ; l'activité du dérivé cinnamylidénique est indiscutable, mais moins rapide que celle des sulfones. Laviron et Lauret (205) (320) traitent onze malades par le 3251 RP, dérivé cinnamylidénique de la *Fontamide* (sulfathiourée) et observent neuf améliorations ; l'effet est visible dès la troisième ou la quatrième semaine de traitement ; les malades reçoi-

vent de 450 à 800 grammes de sulfamide par an. La sulfathiourée, dérivé actif à la fois sur les champignons et sur le bacille tuberculeux, agit aussi sur le bacille de Hansen. R. L. Mayer découvre encore des propriétés antifongiques et tuberculostatiques au dérivé non aminé de la sulfathiourée ou 2297 RP (67) ; mais il semble que ce produit n'ait pas été essayé dans la lèpre. On ignore aussi l'activité antihansénienne des *sulfathiodiazols* du type Globucid, dont l'activité antituberculeuse est élevée.

Pendant plusieurs années, les sulfones dominent la thérapeutique de la lèpre. En 1956, Yoshinaga et Kaku (383) sélectionnent le *N'-éthyl p. aminobenzènesulfonamide* et le *N,N', diéthyl p. aminobenzènesulfonamide*, tous deux agents prophylactiques de la « lèpre » murine. En 1958, les sulfamides font une réapparition dans le traitement de la lèpre humaine sous l'égide de J. Schneider qui, dix années plus tôt, avait déjà entrepris l'étude du sulfathiazol et de la sulfathiourée : les premiers résultats obtenus avec la *sulfaméthopyrazine* (b), notamment dans les formes tuberculoïdes, sont des plus intéressants (Schneider, Languillon, Clary, Picart, Boissan) [322] [323 *bis*]. Le *Sultirène* est bien toléré à la dose de 750 mg tous les deux jours. Sous forme de suspension, injectable par voie intramusculaire, son dérivé acétylé, l'*acétylsulfaméthopyrazine*, à la dose de 4 grammes tous les quinze jours, serait utilisable pour le « traitement de masse » (323) (202 *bis*).



Sulfaméthopyrazine

Après deux ans et demi d'essai, J. Schneider, J. Languillon *et al.* considèrent la sulfaméthopyrazine comme l'un des meilleurs médicaments de la lèpre ; la sulfamidémie active se situe aux environs de 25 à 30 µg par millilitre.

Le Sultirène présente aussi l'avantage, par sa constitution, d'être un sulfamide à action retardée ; mais il n'est plus rattaché à la thiourée. Une partie de son activité peut être, semble-t-il, attribuée au noyau pyridazine introduit par ailleurs dans la chimiothérapie antituberculeuse (296 *bis*). Le *Madribon* « Roche » ou *sulfadiméthoxine* aurait une action antilépreuse analogue (65 *ter*) (347 *bis*).

La reprise de l'essai des sulfamides dans la thérapeutique de la lèpre pourrait encore profiter de certaines connaissances nouvelles : ainsi la *sulfadiazine* s'est montrée active sur plusieurs souches de Nocardia (359) ; la *Gantrisine*, dont la famille s'apparente à celle de la cyclosérine, est efficace sur l'actinomycose provoquée par Actinomyces brasiliensis (359).

(b) KYNEX Lederlé = SULTIRENE Spécia ; pharmacologie *in* « Notes techniques Spécia 1960 » et (268) (62) (112) (362) (175) (5).

B. — PROMIZOLE (P. & D.)

2,4'-diamino-5-thiazolylphénylsulfone = *Thiazosulfone* Codex.

Synthétisée par Bambas aux laboratoires de la firme Parke & Davis (13), cette sulfone est d'un type très particulier, puisqu'elle diffère de la sulfone-mère et s'apparente aux dérivés de la thiourée ; divers procédés de préparation de la thiazosulfone ont été proposés (72) (173) (275) (110). Les propriétés physiques et chimiques du Promizole ont été étudiées notamment par Van Arkel (357) (358), par Yamabe (379). Son activité tuberculostatique est supérieure à celle de la Promin et de la D.D.S. (254). Après l'expérimentation de Feldmann, Hinshaw et Mann sur la tuberculose du cobaye (109), le Promizole fut accueilli favorablement dans la thérapeutique de la lèpre par Faget, Pogge, Johansen, Erickson et Sr H. Ross (106) (174) (300). Essayé comparativement avec la Diasone (347), ou la Promin (145), il provoquait peu de réactions toxiques. On l'associait aussi à la streptomycine chez les tuberculeux (221). Mais les doses thérapeutiques efficaces étaient élevées (jusqu'à 6 g par jour) et son activité goitrigène, mise en évidence par Higgins, limitait son emploi, surtout pour des traitements prolongés comme celui de la lèpre (153) (151) (152).

La posologie était établie d'après la concentration sanguine (technique : cf. 278), qui variait considérablement selon les individus (269).

Le Promizole formerait une combinaison avec l'albumine sérique (195) et il serait excrété en partie sous forme acétylée (269). Selon Yamabe (379), son activité bactériostatique serait liée à la résonance des deux groupes NH_2. On ignore, semble-t-il, si ce produit est neutralisé par le P.A.B. et agit à la façon de la sulfone-mère ou si son action se rapproche de celle des thiourées substituées ; il a été parfois considéré comme un isostère de la D.D.S. (332).

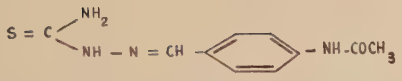
Les essais de l'*Acétylpromizole*, entrepris vers 1948 (332), ne paraissent pas avoir été poursuivis. Un certain nombre de dérivés dihétérocycliques apparentés au Promizole se sont révélés nettement moins efficaces que lui (Libermann *et al.* XXXI).

C. — THIOSEMICARBAZONES

D'excellentes études, telles que celles de J. Büchi (1952) (XVIII), de J. et T. Trefouel (1953) (LXXXI *d*), de M. Girard et M^lle^ M.-J. Laroche (125) décrivent en détail la découverte des propriétés tuberculostatiques des dérivés de la thiosemicarbazide, ainsi que les essais thérapeutiques et pharmacologiques de ces composés. Après les travaux de Domagk et de ses collaborateurs, différentes recherches (28) (156) (141) (157) ont permis de préciser l'influence de certaines modifications chimiques apportées à la molécule de thiosemicarbazide, sur son activité et sa toxicité.

Parmi ces dérivés, le Tb I a pris une place importante dans la thérapeutique de la lèpre ; d'autres thiosemicarbazones dotées de propriétés pharmacologiques acceptables ont été étudiées dans la maladie de Hansen, mais elles sont dans l'ensemble moins bien connues que le Tb I.

a) *Tb I.*



Thiosemicarbazone de l'aldéhyde p.acétylaminobenzoïque

$C_{10}H_{12}ON_4S = 236,3$

Synonymes et noms déposés : Thiacetazone (Brit. Ph. Cod. 1954) *Thioacétazone* (Codex) (c), Tb I/698, Conteben, Tibione, Livazone, Amithiozone, Tébéthione, Thioparamizone (d), Thiomizid, Phthisoral (e), Nuclón, Altiasone, Tiobicina, Parazone (12), Siocarbazone (89). La thiacetazone ne figure plus dans l'édition 1959 de British Pharmaceutical Codex.

1) Propriétés

Le Tb I/698 a été sélectionné par Domagk en 1948 parmi de nombreux corps décrits dans des brevets pris de 1943 à 1944 (164). Divers procédés de préparation du Tb I ont été proposés (184) (266) (274) (355) (261) (45) (51 *bis*). Ils utilisent, pour la plupart d'entre eux, la condensation du p. acétylaminobenzaldéhyde avec la thiosemicarbazide. La méthode originale de Puetzer *et al.* (288) consiste à traiter directement à chaud l'aldéhyde aromatique en solution aqueuse par une solution de thiocyanate d'hydrazine. La purification peut se faire par cristallisation dans l'alcool méthylique à pH 4,5 — 5,0 (377).

Le Tb I (f) est une poudre cristalline jaunâtre peu soluble dans les solvants classiques (12) ; le solvant de choix est la diméthylacétamide. Il est plus soluble dans les milieux biologiques (sang, urine), que dans l'eau (125) ; l'antipyrine augmente sa solubilité (17).

Un point de fusion de 250-255° a été indiqué parfois pour le Tb I, alors qu'en réalité, selon les procédés de préparation, il varierait de 225° (45) à 234° (355) ; Yabuta indique 227° pour le Tb I purifié. Les lots de thioacétazone Rhône-Poulenc examinés à l'Institut Marchoux fondaient à 223-224° (point de fusion éclair).

Les propriétés physiques du Tb I ont fait l'objet de plusieurs études : cristallisation, densité, réfraction moléculaire (333), spectre d'absorption U.V. (354) (168), spectre infrarouge et structure moléculaire (30). L'absorption à la longueur d'onde de 260 $m\mu$, commune au Tb I, aux sulfones, à la streptomycine, est attribuée à la fonction amine libre (166).

En dehors de réactions de diazo-copulation qui peuvent être faites après hydrolyse acide, le Tb I et d'autres thiosemicarbazones donnent quelques réactions colorées avec l'*acide nitrique*, l'*acide nitreux*, avec l'*indophénol* (22) (210), avec l'*ω-chloracétophénone* (374). Les thiosemicarbazones forment des complexes colorés avec certains métaux, le

(c) Supplément Codex 3 novembre 1953, p. 51.
(d) Herts Pharm. Ltd.
(e) Ikapharm.
(f) Les caractères physiques et chimiques du Tb I sont décrits *in* Behnish et al. (22), *in* Codex (suppl. 3 nov. 1953), *in* Lebeau et Janot (LIV *b*).

cuivre en particulier (22) (220) (138). Le Codex a prévu quelques réactions d'identité pour la thioacétazone : diazo-copulation, action d'un sel de mercure ou d'un sel de plomb.

2) Dosage dans les produits pharmaceutiques

La détermination quantitative du Tb I peut se faire selon le procédé du Codex : gravimétrie du complexe argentique (142) (144)) (248) (279), ou selon la méthode de Wollenberg : oxydation du Tb I par le chlorure ferrique et dosage de Fe^{++} par le bichromate (375), ou encore par iodométrie (311). Yu-Chung-Chang *et al.* (384) préfèrent la méthode iodométrique, rapide et sensible, pour la poudre, et la méthode au chlorure ferrique pour les comprimés. La pesée du complexe cadmique obtenu avec la thiosemicarbazone de l'aldéhyde salicylique a été proposée pour le dosage du cadmium (160).

Le Tb I forme avec la 2,4-dinitrophénylhydrazine un précipité qui peut être pesé, ou encore dissous dans l'acétone en présence de potasse et déterminé par colorimétrie (264). Avec le réactif de Grote (nitroprussiate de sodium + chlorhydrate d'hydroxylamine + brome en milieu alcalin) les groupements C = S et C — SH donnent une coloration bleue utilisable pour le dosage de quantités de Tb I de l'ordre de 1 à 10 mg (92) (130) (131).

On a aussi proposé, pour le dosage du Tb I dans les produits pharmaceutiques, des techniques de diazo-copulation (236) (294).

3) Dosage dans les milieux biologiques

Pour le dosage dans les urines, la réaction de Grote serait applicable (92). Wollenberg (374) a proposé aussi la colorimétrie du complexe thiazolique jaune obtenu par condensation de l'ω-chloracétophénone avec le groupe thiocarbamide du Tb I. L'ω-chloracétophénone a toutefois l'inconvénient d'être lacrymogène. Wernitz a recours à la diazo-copulation (371).

Sur le sang, Spinks pratique une extraction choloroformique et dose plusieurs thiosemicarbazones par spectrophotométrie dans l'ultra-violet (339) ; Iyengar *et al.* ont proposé une méthode analogue pour le Tb I (168). D'autres méthodes de dosage sont basées sur une désacétylation suivie d'une diazo-copulation ; l'hydrolyse peut se faire en milieu acide (29) (111) (148) (149) (374), ou en milieu alcalin (373). Les réactifs de copulation sont la *diméthyl-α-naphtylamine* (373) (262), la *(2-diéthylaminoéthyl)-1-naphtylamine* (353), la *phényl-α-naphtylamine* (méthode B de Wollenberg : 374), la *N-α-naphtyléthylènediamine* (R. de Marshall : 54), la *N-α-naphtyldiéthylpropylènediamine* (réactif IV de Trefouel : 280, 172), ou encore le *1-éthylaminonaphtalène*, l'*acide 2-hydroxynaphtalène-3,6-disulfonique* (22). Chatterjee et Bose (54) conseillent de faire l'hydrolyse après extraction du Tb I par l'alcool amylique. La technique mise au point à l'Institut Marchoux en 1955, à la suite d'une étude critique faite par M^lle^ Rayroux, permet de pratiquer une dizaine de dosages simultanément ; elle est utilisable pour déterminer le taux de Tb I dans le sang des lépreux (172).

Le Tb I peut être identifié par chromatographie sur papier (154 *bis*)

4) Toxicité

Les manifestations toxiques dues au Tb I ont été vues en détail par Girard et Mlle Laroche (125). Quelques points méritent cependant d'être soulignés. L'homme paraît beaucoup plus sensible que les animaux à la toxicité du Tb I. Toutefois, les doses toxiques pour l'animal varient quelque peu selon les expérimentateurs : alors que pour la souris J. Francis *et al.* (117), ainsi que Bavin *et al.* (16) admettent une dose léthale *per os* supérieure à 10 g/kg et par jour, Toyoshima *et al.* (350) obtiennent chez la souris blanche une DL 50 avec 3,77 g/kg et Savini (314) observe la mort des souris blanches en deux à cinq jours avec seulement 0,95 g/kg *per os*. La souris tolère, par voie digestive, au maximum 200 mg de Tb I par kilogramme et par jour (16). Par voie sous-cutanée, la DL 50 serait de 1 à 2 g/kg pour la souris (16). La toxicité du Tb I varierait en particulier selon les lots du produit (165), selon les saisons (290), l'âge des sujets, les organismes jeunes étant plus sensibles que les adultes aux thiosemicarbazones (292). La toxicité serait abaissée par l'adjonction de cystéine, de B.A.L., de méthionine, d'hyposulfite de sodium ou d'antihistaminiques (350). Injecté sous forme de suspension, le Tb I dans l'huile agit plus rapidement que le Tb I dans l'eau (139).

Chez le chien, il y a une accoutumance aux doses, indiquant que le Tb I peut se dégrader en métabolites non toxiques (139). Cette constatation rejoint une observation personnelle faite à Bamako : les lépreux ne supportent normalement que des taux sanguins allant de 2 à 4 μg/ml ; mais des concentrations *exceptionnelles* de 17 et 24 μg/ml, c'est-à-dire dix fois supérieures aux concentrations habituelles, ont été observées chez deux malades traités depuis plusieurs mois, sans manifestation toxique apparente.

La toxicité du Tb I serait due à sa décomposition dans l'estomac en p acétaminobenzaldéhyde et en thiosemicarbazide (350), ces composés ayant tous deux une action anticholinestérasique ; le Tb I produit une réaction vagotonique analogue à celle de la prostigmine. La thiosemicarbazide a une affinité particulière pour les capsules surrénales et pour la peau (154 *bis*). Pour Neumark (270), l'action toxique se manifeste sur la membrane de l'érythrocyte et l'activité hémotoxique de l'hydrazine vient s'ajouter. L'intoxication par le Tb I provoque une dégénérescence du foie et des reins (314) (292).

D'après une étude faite avec une thiosemicarbazone marquée (286), la fraction carbazone a une affinité spéciale pour les capsules surrénales qui augmentent de poids et sont altérées (283) (284) ; l'acide ascorbique a un certain effet protecteur et l'association vitamine C-Tb I est recommandée pour l'application clinique (199 *bis*) (284).

M. Girard et M.-J. Laroche (125) décrivent dans le détail les manifestations toxiques : phénomènes sanguins (hémolyse en particulier), phénomènes hépatiques, phénomènes surrénaux, phénomènes thyroïdiens. L'action *goitrigène* des thiosemicarbazones (dérivés de la thiourée) a été mise en évidence par J. Cheymol *et al.* (56) ; mais elle paraît négligeable aux doses thérapeutiques. Le traitement des lépreux, prolongé pendant plusieurs années n'a pas d'effet thyroïdien.

Plusieurs auteurs ont insisté sur les troubles du métabolisme des

hydrates de carbone. D'après Köhler (193), le lévulose permettrait d'augmenter la tolérance de l'organisme. Chez le cobaye, des taux élevés de Tb I retardent le métabolisme des glucides par inhibition enzymatique (237), entraînant une perte en glycogène des cellules hépatiques avec une importante diminution de la respiration des coupes de tissu hépatique (159). Chez le lapin des modifications de la réserve de glycogène, avec augmentation de la sensibilité à l'insuline, ont été observées (298) (299). Enfin, on a noté chez l'homme des hyperglycémies qui ont été attribuées à des troubles de la fonction insulinique (282) (140). Escovitz (104) a même observé, après administration prolongée de Tb I à doses thérapeutiques, un cas de diabète et une aggravation de diabète. Le diabète serait une contre-indication de traitement (287).

Expérimentalement, chez le rat, le Tb I influe peu sur les graisses hépatiques (276).

Au cours du traitement par le Tb I l'absorption d'amidopyrine est à proscrire (287).

5) Activité antibactérienne

Le spectre d'activité des thiosemicarbazones n'est pas très étendu : certains germes Gram + ou Gram — y sont sensibles, mais à concentration élevée. Si certaines d'entre elles sont actives sur le staphylocoque et le colibacille (342), le Tb I n'est actif, en dehors des mycobactéries, que sur certains streptocoques et diplocoques, et à forte concentration (51) (230).

Comparé aux autres tuberculostatiques, le Tb I a une activité moyenne (235). Sur Myc. tuberculosis Hoggarth *et al.* (157), Bavin *et al.* (16) trouvent des concentrations inhibitrices du même ordre. La sensibilité des germes varie selon les souches, le milieu, la technique (273) (180). Les essais *in vitro* ont été pratiqués avec de nombreuses thiosemicarbazones (16) (273) (157) ; le dérivé p. éthylsulfonyl ou Tb III serait un peu plus actif que le Tb I (16). L'effet est bactériostatique, non bactéricide (180) ; le sang des sujets traités a également une activité tuberculostatique (123) (26).

Sous l'influence du Tb I les bacilles deviennent plus courts et granuleux ; ces modifications sont proportionnelles à la concentration (11) ; la proportion de bacilles non acido-résistants s'accroît (297).

Le Tb I fait apparaître rapidement des mutants résistants (180). Bernard et Kreis ont isolé des souches résistantes, les unes à partir de cultures, d'autres chez des malades traités par le Tb I (25). Chez la souris, Martin et Stewart (233) ont observé une activité de la thiocétazone qui se manifestait pendant huit semaines environ sur les bacilles et sur les lésions tuberculeuses ; après quoi, la maladie reprenait son cours. Chez les lépreux, à Bamako, une observation analogue a été faite : le Tb I agit très bien pendant la première année de traitement, souvent même pendant la seconde année ; passé ce temps, il est préférable de faire appel à un autre médicament, la thiosemicarbazone n'ayant plus qu'une activité faible.

L'action du Tb I sur les mycobactéries résistant au P.A.S. est faible (312) ; l'administration simultanée de streptomycine diminuerait la résistance au Tb I (64).

La présence de thioacétazone diminue la respiration du B.C.G. mais n'influe pas sur celle de la souche $H_{37}Rv$ (382).

6) Etude chez l'animal

L'étude des thiosemicarbazones dans la tuberculose expérimentale avait donné des promesses remarquables (125). Dans l'affection à *bacilles de Stéfansky*, que ce soit chez la souris ou le rat, les essais ont été décourageants : quelques résultats favorables mis à part (44) (137), la plupart des auteurs s'accordent pour n'attribuer au Tb I pratiquement aucune activité (55) (271) (380) (381) (68) (344) (345) ; pour CHANG, le Tb I semblerait même stimuler l'infection (52). Toutefois la β-pyridine aldéhyde thiosemicarbazone (G 469) est active sur les lépromes du rat à la dose de 50 mg/kg par voie intramusculaire (216).

Dans les organes du cobaye, KLAPP observe des taux de Tb I variables d'un sujet à un autre ; les écarts sont plus importants encore chez les cobayes tuberculeux (189). Des différences appréciables entre les thioacétazonémies ont été observées à l'Institut Marchoux chez les lépreux traités par cette thiosemicarbazone.

Injecté par voie intrapéritonéale, le Tb I est largement excrété par les muqueuses du tractus gastro-intestinal (285).

L'étude du Tb I marqué au ^{35}S, chez le cobaye, n'a pas permis de déceler la présence de thiourée libre ; le Tb I et ses métabolites s'accumuleraient dans les capsules surrénales, la peau, les muscles, les os (154). Le Tb I n'aurait pas d'affinité spéciale pour les foyers tuberculeux (189). Chez les lépreux, après administration *per os*, il serait concentré dans le foie, le rein, le poumon, le cœur, mais ni dans la peau ni dans les muscles ; il n'y aurait pas d'accumulation au niveau des lésions tuberculoïdes ou nodulaires (181). Les dosages chimiques pratiqués sur le cobaye ou chez l'homme aboutissent à des conclusions du même ordre (189) (181), alors que les recherches faites au moyen du Tb I marqué ont conduit à des résultats sensiblement différents au sujet de l'accumulation ; un fait analogue est observé avec les sulfones.

7) Mode d'action

La double liaison ne serait pas indispensable à l'effet thérapeutique car les dérivés hydrogénés (Tb V par exemple) sont plus actifs *in vitro* que les carbazones correspondantes et possèdent aussi une activité *in vivo* (28) (249). L'atome de soufre, en revanche, est indispensable. En règle générale, l'activité tuberculostatique est attribuée au groupement :

$$R-CH=N-NH-\underset{\underset{S}{\|}}{C}-NH_2$$

(XVIII), ou encore à un arrangement des atomes de soufre et d'azote (22) (23). Les thiosemicarbazones de cétones sont plus toxiques et moins actives.

L'activité serait aussi liée à l'existence de deux formes tautomères :

$$\underset{(I)}{R-NH-\underset{\underset{S}{\|}}{C}-NH_2} \rightleftarrows \underset{(II)}{R-NH-\underset{\underset{SH}{|}}{C}=NH}$$

(154) ; toutefois KAUFMANN et DESHPANDE (183), dans le spectre infrarouge de la thiosemicarbazone de l'aldéhyde chaulmoogrique, n'ont pas retrouvé la bande des SH et ont montré que cette molécule n'existait que sous la forme (I).

L'activité des thiosemicarbazones n'est pas inversée par le P.A.B., ce qui indique un mode d'action différent de celui des sulfamides (LXXXI *e*). Le mécanisme est également différent de celui du P.A.S. et il est peu probable que les thiosemicarbazones forment une combinaison avec la réductone (XVIII).

En revanche, comme la dithizone, le Tb I forme des complexes métalliques, avec le cuivre en particulier (43). Les constatations de HEILMEYER, de SCHUBERT, de LIEBERMEISTER concernant les rapports entre cuivre et tuberculose tendent à faire intervenir ces complexes dans le mode d'action (XVIII). BUU-HOÏ *et al.* (39) retiennent l'hypothèse d'une activité liée à la « chelation » de certains oligo-éléments. Chez le cobaye, chez la grenouille, COLIZZI et GARATTINI ont montré que les thiosemicarbazones étaient antagonistes de la toxicité de certains métaux lourds : cuivre, mercure (63). Toutefois SCHRAUFSTATTER n'a trouvé aucun lien certain entre l'activité tuberculostatique *in vitro* d'un grand nombre de substances et leur aptitude à former des complexes avec le cuivre, le cobalt et le zinc (325).

L'étude de la respiration du bacille tuberculeux dans l'appareil de WARBURG a montré que le Tb I n'était pas tuberculocide, mais tuberculostatique (364). L'activité directe sur les germes serait complétée par une action non spécifique : le Tb I, solubilisé en présence d'antipyrine, provoquerait un accroissement de la phagocytose *in vitro* et *in vivo* (319) ; chez le lapin le Tb I accroît de façon marquée la mobilité des leucocytes (277).

8) Effets secondaires

Le Tb I n'a pas de propriétés antipyrétiques (133) ; mais, à fortes doses surtout, il peut occasionner des phénomènes curieux. Ainsi, chez les tuberculeux chirurgicaux, il abaisse le taux de prothrombine (234). A doses très élevées, il a une action prophylactique sur la néphrite expérimentale de Masugi ; il permet aussi de guérir ou tout au moins d'améliorer cette néphrite (103). NAKAYAMA (267) lui découvre une action antiallergique : après administrations répétées, il peut abolir la réaction à la tuberculine chez le tuberculeux ; cet effet n'est pas en parallèle avec les améliorations.

Le Tb I fait baisser brusquement le taux de sédimentation (147) (228). Certaines thiosemicarbazones, celles de l'aldéhyde salicylique, de la vanilline, le Solvotébène Bayer ou Tb VI par exemple, ont une activité anti-inflammatoire et ont trouvé une application dans la thérapeutique anti-rhumatismale (46) (18) (19) (97) (367). Le Tb I aurait aussi une action stimulante sur la synthèse protéique (200) ; l'analyse électrophorétique a montré qu'il abaissait le taux des globulines, en particulier des α, et qu'il augmentait le taux des albumines ; cet effet serait visible non seulement chez les tuberculeux, mais aussi chez les individus sains (187) (147) (171).

Mais, comme le soulignent BERNARD et KREIS (27), les effets secon-

daires et les effets toxiques sont devenus beaucoup plus exceptionnels, à la suite surtout de la réduction de la posologie.

9) Le Tb I dans la thérapeutique de la lèpre

En 1949 Hohenner (158) rapportait les résultats de traitement d'un cas de lèpre par le Tb I. En 1950, avec ce médicament, plusieurs léprologues obtenaient quelques premiers succès et, en l'espace d'un an, se succédaient plusieurs rapports extrêmement encourageants : ce furent ceux de Schneider, Laviron, Lauret et Basset (324), de Walter (365), de Grosch et Kaliebe (134), de M. Vegas, Convit, Medina et Blomenfeld (360), de Jacono et Colucci (169) (170), de Ryrie (306), de Keil (185), de Sagher (307).

Dans la période de tâtonnement du début les doses administrées par voie buccale variaient de 50 à 900 mg par jour (360) (150). On a noté parfois de véritables accidents anaphylactiques chez les malades en traitement, après absorption de certains aliments (fromage, poisson) (27). On a signalé des complications hépatiques et cutanées (247), et surtout des cas d'*agranulocytose* : huit cas sur deux mille tuberculeux traités par le Tb I (155). On a pu rendre l'association de pyramidon-Tb I responsable de ces accidents dont un fut mortel. Le premier Tb I, appelé 698/E, était en réalité une association de Tb I et de sulfathiazol ; il a été prescrit en 1948 dans la tuberculose aux doses élevées de 750 à 1.000 mg par jour (179) et fut tenu responsable de deux cas mortels d'encéphalopathie. Dans la lèpre également des cas d'agranulocytose furent signalés : Lowe, par exemple (222) (223) (224) (225), en cite cinq sur deux cent soixante-treize malades traités, ce qui est beaucoup. Mais les doses de Tb I prescrites étaient élevées : 200 mg deux fois par jour. Parmi ces mêmes malades l'auteur enregistre six cas d'anémie toxique et trois cas d'hépatite sévère (226). Avec des doses voisines cependant (300-500 mg par jour), M. Vegas *et al.* (361) constatent une bonne tolérance. Progressivement la posologie a été réduite à 200 mg (80) (192) ou même 150 mg (310) par jour ; le traitement quotidien comporte un repos thérapeutique d'un jour par semaine (260) et d'une semaine sur cinq (208) (15). Cette posologie ne provoque pas d'accident toxique, pas d'agranulocytose (303) (352). Elle est sans danger pour l'Africain (Laviron) ; elle n'altère pas la fonction hépatique (232) ; mais elle provoquerait une augmentation des mégaloblastes basophiles avec diminution des thrombocytes (310). L'action anémiante du Tb I est parfois signalée, même avec ces faibles doses ; mais elle n'est pas sévère et, si le taux d'hémoglobine diminue, il suffirait de prescrire des sels ferreux (260). Montel a signalé des glycosuries transitoires et un érythème noueux (208). Laviron, qui a constaté un décès par hépatite aiguë nécrosante, due ou non à la thérapeutique, conseille d'être prudent avec le Tb I qui demande une surveillance médicale (208). Certains cas d'intolérance nécessitent l'arrêt du traitement (129) ; on voit parfois des lépromateux intolérants à la faible dose de 50 mg de Tb I par jour (14) (90). Pour Buker (31), une posologie quotidienne de 75 mg serait aussi efficace qu'une prise de 150 mg. Katsumi préconise des doses de 50 à 100 mg par jour (181). Mais il ne semble pas qu'un accord unanime ait été réalisé à propos de ces doses faibles, qui d'ailleurs ont été appliquées dans des régions où le poids corporel est faible. Pour Miguez Alonso (253) 100 à 150 mg de Tb I administrés chaque jour ne nécessiteraient aucun contrôle médical et seraient efficaces chez les lépreux brésiliens.

Dans l'ensemble on accorde au Tb I, au moins pour la première année de traitement, une activité égale à celle de la sulfone-mère (14) (66) (128) (127) (114) (321) (257) (326) (327) (328) (329). Les lépromes s'affaissent, l'amélioration clinique se poursuit souvent au cours de la seconde année. Ainsi Schujman obtient 50 p. 100 de résultats excellents, 36 p. 100 de bons résultats et 14 p. 100 de moins bons, après deux ans (328). L'activité sur les muqueuses est plus faible (257) et l'amélioration bactériologique serait nettement inférieure à celle qu'on observe avec les sulfones (82). Il est vrai que les lépreux soumis à ce traitement sont, le plus souvent, des malades qui ne supportaient pas les sulfones ou qui demeuraient stationnaires. Aussi le Tb I, essayé comme thérapeutique ultime, s'est-il montré parfois décevant (163). Son prix de revient élevé, sa maniabilité assez réduite, en réservent l'utilisation aux résistances et aux intolérances aux sulfones (89) (208) (226) (257) (162) (304). Wheate (372) prescrit le Tb I aux malades intolérants à la D.D.S., qui sont souvent des tuberculoïdes majeurs ou des « borderline ». Sur les formes tuberculoïdes il semble que le Tb I ait une activité au moins égale à celle de la D.D.S. (83) ; il a même été question d'un cas où les lésions auraient disparu en quinze jours (356). Sur les douleurs névritiques son action serait supérieure à celle des sulfones (107) (252).

La résistance au Tb I est beaucoup plus fréquente que la sulfonorésistance (226). Alors que les lèpres traitées par les sulfones continuent de s'améliorer pendant des années, la résistance au Tb I est fréquente dès la seconde ou troisième année de traitement (73) (330) ; les sulfones permettent généralement, à ce moment-là, la reprise des améliorations.

En dix ans le Tb I a fait le tour du monde (2) (9) (293) (346) (118) (108) (305) (363), apprécié plus ou moins, selon les doses, selon les résultats, peut-être selon les races, mais aussi selon les formes de la maladie qui varient sensiblement d'un continent à l'autre.

Contrôle chimique.

Après administration orale, la thioacétazonémie atteint son maximum entre la troisième et la sixième heure ; après soixante-douze heures, le Tb I a disparu du sang (149). Les fèces en éliminent 10 p. 100, les urines 50 p. 100, les reins en détruisent de 10 à 30 p. 100 (54) (149) (340). Katsumi (181) observe des variations importantes dans l'élimination : 5 p. 100 seulement en vingt-quatre heures chez les lépreux, alors que les témoins indemnes de lèpre éliminent 27 p. 100 de Tb I au cours de la même période. Ceci laisse supposer ou bien une atteinte hépatique ou rénale, ou bien une fixation élective du médicament sur les lésions. Mais au niveau des tissus lépreux il semble qu'il n'y ait pas accumulation de Tb I, du moins sous sa forme d'origine décelable par les méthodes chimiques (181).

Sturm et Wernitz ont remarqué que les doses efficaces de Conteben (100 à 200 mg par jour) étaient inférieures aux doses efficaces *in vitro ;* pour obtenir une action bactériostatique sûre il faut une concentration sanguine de 2 à 2,5 μg/ml de Tb I, qui correspond à une prise orale de 500 à 600 mg de thiosemicarbazone par jour (340). Après administration prolongée du médicament, on observe un accroissement de la concentration sanguine (Katsumi : 181) ; ainsi, à Bamako, des malades, qui avaient reçu depuis plusieurs mois 200 mg de Tb I en prises buccales quotidiennes, avaient une thioacétazonémie de 2 à 3,5 μg/ml (*observation personnelle*).

Gülzow, chez le chien, a observé une accoutumance aux doses ; le Tb I pourrait se dégrader en métabolites non toxiques (139).

Tb I INJECTABLE.

Différents procédés ont été proposés pour solubiliser la thioacétazone : une solution aqueuse d'antipyrine au demi, ou encore le 1,2-propane-diol, le propylène-glycol, les solvants du type formamide et méthylacétamide (17) (22) (21). Dans l'ensemble, ces préparations n'ont pas dépassé le stade du laboratoire. De plus, l'association de Tb I et d'antipyrine paraît curieuse si l'on admet que le pyramidon (associé au Tb I) a pu provoquer des cas d'agranulocytose (155) (259).

Peu d'essais ont été pratiqués avec des solutions injectables de Tb I : I. et C. Heilmeyer, après avoir injecté la thioacétazone par voie veineuse, ont trouvé une élimination de 60 p. 100 de la dose en deux jours ; au troisième jour, les urines ne contenaient plus de Tb I (149). En 1950, Güzlow (139) injecte à des chiens non pas des solutions, mais des suspensions de Tb I et remarque que les suspensions huileuses agissent plus rapidement que les suspensions aqueuses.

En 1952, au moment où la thérapeutique collective de la lèpre était en pleine extension, il semblait qu'il y eût avantage à préparer un Tb I à activité prolongée, analogue aux préparations injectables de sulfones. La mise au point d'une suspension utilisable pour tous les adultes, quel que soit leur poids corporel, a demandé cinq années d'essais. En fin de compte, la dose hebdomadaire de 750 mg de Tb I en suspension chaulmoogrique a été retenue [Laviron, Lauret, Kerbastard, Pfister, Jardin (206) (207)]. Ces suspensions ont été appliquées avec succès, sans incident, à des cas de sulfono-résistance et de sulfono-intolérance (cf. Annexe V).

Les succès thérapeutiques obtenus ont conduit à la préparation de suspensions où sont associés les trois grands médicaments de la lèpre : D.D.S., Tb I et chaulmoogra (cf. chapitre : « Médicaments associés »).

Associations.

L'association du Tb I aux sulfones a donné lieu à des appréciations diverses : d'après Davison, les deux drogues semblent antagonistes, mais leur association serait intéressante pour les formes tuberculoïdes (83). Selon Roy, cette association n'est pas plus active que chacun des médicaments pris séparément (304). D'autres auteurs la recommandent (115) (258). Davey a observé qu'il n'y avait pas de résistance croisée avec la D.D.S. ; il y aurait donc intérêt à associer, ou à alterner ces thérapeutiques (73). Il a été proposé aussi d'associer le Tb I et la streptomycine (336) (315), ou encore le Tb I, l'I.N.H. et une combinaison aurobismuthique (315).

L'association de Tb I et d'I.N.H. a été recommandée dans les cas de scrofule ulcérée et de lymphadénite caséeuse (60).

Si, parmi les thiosemicarbazones, le Tb I a nettement émergé, il n'en demeure pas moins que d'autres dérivés ont donné des résultats appréciables : ce sont notamment le Tb III et le G 469.

b) *Tb III.*

Thiosemicarbazone de l'aldéhyde p. éthylsulfonylbenzoïque (Subathizone [4], Ethizone Hertz).

Etudié par Spinks (339), le Tb III atteint des concentrations importantes dans l'organisme animal ; c'est pourquoi il est le plus actif de tous *in vivo*. D'après Hoggarth *et al.* (157) ce serait le composé le plus intéressant dans la tuberculose expérimentale. Sagher et Brand trouvent à l'Ethizone Hertz une activité comparable à celle du Tb I dans la lèpre lépromateuse ; la dose prescrite est de 150 mg par jour. Hayata (146) obtient aussi de très bons résultats avec le $P_{54}L$, qui est très probablement identique au Tb III ; le $P_{54}L$ est employé seul, en suspensions intramusculaires, ou associé à la Promin. Mais Jopling et Kirvan (176) accusent le Tb III de provoquer des accidents oculaires.

c) *Pyridine - aldéhyde - thiosemicarbazones.*

Le G 469 de Girard (201) ou β-pyridine aldéhyde thiosemicarbazone est dérivé de l'aldéhyde nicotinique. Actif sur la tuberculose de la souris (213) (214) (3), actif aussi sur la « lèpre » murine (216), le G 469 est, selon Floch et Sureau, indiscutablement actif dans la lèpre humaine, à la dose de 500 mg par jour ou même moins. Mais il serait plus difficile à tolérer que le Tb I (116).

Son isomère, le G 527 ou γ-pyridine aldéhyde thiosemicarbazone, dérive de l'aldéhyde isonicotinique. Son activité antituberculeuse est un peu inférieure à celle du dérivé β (215). Les essais biologiques de ce corps ont été repris en 1957 par Risaliti et Lolli (295).

Les pyridine - aldéhyde - thiosemicarbazones peuvent être préparées à partir des trihalogénométhylpyridines (20).

d) *Thiosemicarbazones diverses.*

Le Tb II (dérivé paraméthoxylé correspondant au Tb I), le Tb V (Tb I réduit), le Tb VI (dérivé soluble du Tb I), le Tb IV (dérivé soluble du sulfathiodiazol) ne semblent pas avoir été essayés dans la lèpre. Buu-Hoï *et al.* ont obtenu des résultats faibles avec la thiosemicarbazone de la vanillalacétone (40) (33) ; ce dérivé a des propriétés antifongiques.

Malgré la recherche d'homologues du Tb I mieux tolérés (217), malgré la découverte de thiosemicarbazones cétoniques très actives *in vitro*, celles de la p. hydroxypropiophénone (35) et de la p. chloroacétophénone (272) en particulier, seul le Tb I a émergé du lot. Laviron, Lauret et Schneider ont expérimenté en 1952 dans la lèpre le 4544 RP, le 4545 RP et le 4546 RP (208), qui sont respectivement une thiosemicarbazone dérivée d'une cétone, un composé contenant deux restes thiosemicarbazone, et un dérivé p. hydroxylé : ces corps étaient tous nettement moins actifs que le Tb I. P.P.T. et H. Sah ont synthétisé récemment la thiosemicarbazone du 3-éthoxy-4-hydroxybenzaldéhyde (309) ; le benzaldéhyde 3,4-disubstitué, sous forme de dérivé de l'I.N.H., avait montré d'autre part une activité expérimentale importante (cf. § « ISONIAZIDE »).

Pour Hirt et Hurni (156) l'introduction de radicaux hydrophiles augmenterait l'activité de la molécule. Ces auteurs trouvent un pouvoir bactériostatique élevé à la p. éthyluréidobenzaldéhyde-thiosemicarbazone (Thioéthazone, Tébacyl) (LIV *b*).

La thiosemicarbazone de l'aldéhyde dihydrochaulmoogryloxybenzoïque, préparée par Welsch, Buu-Hoï *et al.*, a une activité peu prononcée

(369). Kaufmann et Deshpande ont synthétisé et étudié les propriétés physiques de la thiosemicarbazone de l'aldéhyde chaulmoogrique (183).

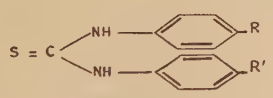
Plusieurs centaines de thiosemicarbazides, de thiosemicarbazones d'aldéhydes et de cétones ont été synthétisées. Il suffit de consulter différents mémoires de Buu-Hoï, de Welsch, la revue « Il Farmaco » des années 1950-1951 par exemple, pour avoir une idée de l'importance accordée à cette famille d'agents tuberculostatiques (291) (178) (229) (230) (263) (48) (49) (50) (51) (98) (47) (182) (41) (370) (132) (191) (203) (70) (71). Des thiosemicarbazones ont été synthétisées à partir de cétostéroïdes (102), d'hormones sexuelles (42), de la quinoléine (124), de la pyrazolone (212).

e) *Composés apparentés.*

Si les dérivés de la thiourée ont des propriétés antituberculeuses et antifongiques, en revanche, la sémicarbazide et les dérivés de l'urée sont inactifs (177). Mautner, Kumler, Okano et Pratt ont trouvé que les dérivés de la *sélénourée* avaient, comparés avec la thiourée, une activité dix à mille fois plus grande sur Trichophyton mentagrophytes, Botrytis cinerea, Monilia fructigena et Penicillium notatum. Les dérivés séléniques analogues aux thiosemicarbazones (*sélénosemicarbazones*) semblent avoir une activité antimicrobienne suffisante pour justifier de nouvelles recherches (238).

D. — THIOCARBANILIDES

En 1953, R. L. Mayer, P. L. Eisman et E. A. Konopka montrent qu'un grand nombre de thiocarbanilides p,p'-disubstitués, répondant au schéma suivant :



possèdent une activité tuberculostatique *in vitro* et *in vivo* considérable, de l'ordre de celle de l'I.N.H. (244). Buu-Hoï et Xuong confirment ces résultats et étudient d'autres dérivés substitués. La plupart des thiourées sont actives contre Nocardia asteroides, Trichophyton interdigitale, Torula lipofera (241).

Parmi le grand nombre de corps étudiés par Mayer *et al.*, cent huit thiourées substituées ont montré des propriétés antituberculeuses appréciables (100). La poursuite des essais a conduit à sélectionner le 4-éthoxy-4'-isobutoxythiocarbanilide ou SU 1795 (196) et le 4-butoxy-4'-diméthylaminothiocarbanilide ou SU 1906 (197). Dans cette série l'activité antituberculeuse la plus élevée est obtenue quand les deux substituants sont en position *para* et qu'ils consistent en groupement alkyl ou alkoxy d'une longueur définie, c'est-à-dire de quatre à cinq atomes de carbone (K. Schmid : 316).

Les essais dans la tuberculose humaine, malgré les excellents résultats obtenus chez la souris et le cobaye, ont montré que SU 1795 était pratiquement sans effet ; l'intestin de l'homme était incapable de l'absorber (245). En revanche SU 1906, expérimenté par le Docteur Schwartz, le Docteur Mohr et leurs collaborateurs, a donné des résultats favorables dans la tuberculose humaine, particulièrement en association avec la streptomycine (101).

Sur les rats et les souris infectés par Mycobacterium lepræmurium,

SU 1906 a une activité irrégulière (122) (242). En revanche, dans la lèpre humaine, SU 1906 montre une action comparable à celle de la D.D.S. (242).

D'autres dérivés sont actuellement à l'étude ; ce sont en particulier une *thiazoline* SU 3068 et une *thiazolidinone* SU 3912 (99). SU 3068 a une activité voisine de celle de l'I.N.H. (198), mais semble produire un assez grand nombre de sensibilisations chez l'homme (g). Ces composés ont été expérimentés d'autre part sur des mycobactéries chromogènes pathogènes (« bacilles jaunes ») (198) (243).

Parallèlement aux travaux de Mayer, Eisman, Konopka et de leurs collaborateurs évoluaient ceux de Buu-Hoï, Xuong, Welsch, Gazave *et al.* Ces derniers ont montré que les chaînes alcoylées (propyle, butyle) confèrent un pouvoir hypnotique (36) et que si le thiocarbanilide est lui-même inactif (177), certains de ses dérivés tels que le 4,4'-dipropoxy sont tuberculostatiques (36). Les dérivés 4,4'-diisoamyloxy et 4,4'-diéthoxy sont sélectionnés pour la thérapeutique de la lèpre (33). La substitution 4-éthyl-4'-isoamyloxy confère un pouvoir tuberculostatique élevé (34) (121). Ces auteurs et d'autres équipes de chercheurs poursuivent leurs essais avec des thiourées métasubstituées (38), sulfamidées (376) (366), aromatiques et hétérocycliques (70) (368) (37) (348) ; certains de ces corps sont actifs *in vitro* à la concentration de 1 μg par ml de culture. La *thiocarbanidine* (T H C) ou 4(α-pyridyl), 4'-isobutoxy-thiocarbanilide (135) présente des propriétés antituberculeuses intéressantes (*Thioban* Parke & Davis) (349).

a) *D.P.T. (SU 1906).*

4-butoxy - 4'-diméthylaminothiocarbanilide

Synonymes et noms déposés : SU 1906, Ciba 15095 E, Ciba 1906, diphénylthiourée.

1) Préparation

Les thiocarbanilides symétriques peuvent se préparer par action du sulfure de carbone sur une amine, en présence de soufre (36) ou d'éthylxanthate de potassium comme catalyseur (161). Les thiocarbanilides asymétriques se préparent par l'action de Ar — N = C = S sur une amine (36).

La préparation peut se faire également par action d'une amine en présence de $CSCl_2$ ou d'isothiocyanate (161).

2) Activité

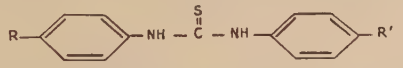
La toxicité des thiocarbanilides est faible (161). Ainsi les cobayes supportent facilement 2 p. 100 de SU 1795 (4-éthoxy-4'-isobutoxythiocarbanilide) dans leur nourriture pendant soixante jours (196). Le lépreux adulte tolère aisément 25 à 40 mg de D.P.T. par kilogramme (74), voire

(g) R.L. Mayer : Communication personnelle.

même 100 mg/kg (302). Parmi les thiourées substituées SU 1906 a été retenu car il était bien toléré et absorbé facilement par l'intestin chez l'homme (101).

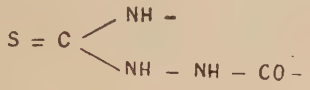
L'activité antimycobactérienne de SU 1795 et de SU 1906 est du même ordre : la concentration inhibitrice minimale, sur différentes souches de Myc. tuberculosis var. hominis, est de 1 à 3 µg/ml (241). Dans la « lèpre » murine l'activité de ces thiourées substituées serait insignifiante (CHANG : 52) ou modérée (R. L. MAYER *et al* : 242).

Dans l'ensemble les composés les plus actifs *in vivo* sur la tuberculose de la souris et du cobaye répondent à la formule générale :



Mais il n'y a pas de corrélation bien définie entre l'activité *in vitro* et *in vivo* (100), certains thiocarbanilides étant, par exemple, plus actifs *in vivo* qu'*in vitro* (241). On ignore encore si ces dérivés agissent en libérant la thiourée ou un métabolite plus actif (197) (Annexe XI).

La résistance créée par SU 1906 est plus tardive que la résistance induite par le P.A.S., la streptomycine ou l'I.N.H. ; SU 1906 retarde la résistance des germes à ces deux derniers corps. On observe, avec le Tb I, une résistance croisée qui tend à laisser supposer que la partie active serait soit la thiourée, soit un métabolite commun au Tb I et aux thiocarbanilides (197). Pour WELSCH, BUU-HOÏ *et al.* (368) l'activité du Tb I et des diphénylthiourées serait liée au radical :



Le mécanisme de la bactériostase serait, au moins partiellement, différent de celui de l'I.N.H. : l'hémine, par exemple, n'interfère pas (GAZAVE *et al.* : 121). Pour BUU-HOÏ la propriété de « chelater » les métaux est, comme pour le Tb I, en partie responsable de l'activité (36), ainsi que le coefficient de partage eau/huile, favorable à la pénétration de la D.P.T. à l'intérieur des bacilles.

MAYER s'est demandé si les thiourées substituées n'avaient pas une action sur la cytochrome - oxydase de certains micro-organismes. En effet les systèmes enzymatiques du tissu thyroïdien, sur lesquels la thiourée a une action, et les systèmes enzymatiques du cytochrome sont en étroite relation ; mais les essais pratiqués dans ce sens ont été négatifs (246).

Pour BERGEL, le mécanisme d'action serait dû à une « activité vitaminique E » (24).

3) Absorption - Elimination

Il n'existerait pas de méthode chimique satisfaisante pour suivre la destinée du SU 1906 dans l'organisme. En ne demandant pas au dosage une précision trop grande on peut s'adresser à l'oxydation du groupement $\diagup C = S$ par le perchlorure de fer, qui donne naissance à un composé vert instable (302).

Schmid et Tripod ont étudié la résorption et l'excrétion de SU 1906 marqué au ^{14}C et au ^{35}S chez le lapin et chez le chien. Le produit se résorbe convenablement et n'est éliminé sans transformation, par l'urine, qu'en très petite quantité (318). On ignore encore la nature chimique de ses métabolites. Après absorption *per os*, SU 1906 est en majeure partie absorbé, puis dégradé ; une certaine quantité est éliminée par les selles.

Chez le lapin le dosage colorimétrique de la D.P.T. montre qu'après absorption *per os* de 30 mg/kg le taux s'élève dans le sang, en quatre à six heures ; il varie de 4 à 8 µg/ml et tombe à zéro après une période de douze à vingt-quatre heures. 50 à 65 p. 100 du produit sont éliminés par les urines sous forme métabolisée et 10 à 18 p. 100 par les fèces. On ne retrouve pas de quantité appréciable de D.P.T. dans les organes (Schmid : 317).

Chez les lépreux, Ross Innes, Smith et Arden-Smith notent que l'absorption intestinale n'est pas satisfaisante, une forte quantité de D.P.T. se retrouvant dans les selles ; la concentration sanguine n'atteindrait pas les taux consécutifs à l'absorption de sulfamides ou de sulfones. Dans les liquides organiques la D.P.T. se transformerait en dérivé soluble (65) (302).

4) Traitement de la lèpre

Dialide.

Le 4,4'-diéthoxythiocarbanilide (Dialide ou SU 1380) et le 4,4'-diisoamyloxythiocarbanilide furent essayés au Viet-nam par N. P. Buu-Hoï, N. B. Khuyen et N. D. Xuong aux doses quotidiennes de 100 mg chez quelques lépreux avec un certain succès (32). Par la suite les résultats cliniques observés sur cinq cents malades montraient que l'activité du Dialide était inférieure à celle du D.D.S.O. ; l'association des deux médicaments était conseillée (33). Des cas de lèpre résistant au Dialide auraient été observés (212 *bis*).

SU 1906.

En 1955 et 1956, Laviron, Kerbastard et Beytout faisaient l'essai du Dialide et du SU 1906 (h) sur un assez grand nombre de malades. Aux doses quotidiennes de 300 mg pour chacun de ces médicaments, les résultats cliniques furent nettement inférieurs à ceux des sulfones et sulfoxydes ; les essais de tolérance ne furent pas poussés au-delà de cette posologie.

Davey et Currie, en Nigeria, appliquent à leurs malades la D.P.T. (SU 1906) à des doses nettement plus élevées (78) (74), de l'ordre de 1 gramme par jour dès le début du traitement. La dose d'entretien est de 25 à 40 mg/kg. Ross Innes *et al.*, de leur côté, préconisent une posologie de 3 grammes par jour, soit six comprimés de 0,50 g (301). Selon Gaté *et al.* (120) la dose journalière peut même être portée à 4,50 g sans altération de la fonction thyroïdienne ni syndrome toxique. Le Ciba 1906 n'aurait pas, d'ailleurs, les propriétés thyréostatiques propres aux dérivés de la thiourée (8).

Les léprologues qui ont utilisé le Ciba 1906 sont unanimes à décrire son excellente tolérance (109 *bis*), supérieure à celle des sulfones (250)

(h) Travaux non publiés.

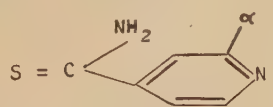
(65 *bis*) ; MIGUEZ ALONSO a pu traiter par ce dérivé un lépreux gastrectomisé, intolérant aux sulfones et au Tb I (251). Si ce composé provoque des réactions, comme d'ailleurs le Dialide (202), celles-ci sont peu fréquentes (65 *quater*). Ce produit aurait aussi des propriétés anti-inflammatoires (XXVI *d*) et conserverait au tissu cutané son élasticité (61). Le Ciba 1906 aurait même une influence heureuse sur l'humeur des malades qui deviendraient plus sociables (GAY PRIETO). Pendant la troisième année de traitement les malades sont encore améliorés et l'indice bactérien continue de baisser, contrairement à ce qui est observé avec le Tb I. On n'a pas constaté de résistance dans la lèpre, et c'est un médicament de grand avenir (74). Ross INNES *et al.* notent des améliorations cliniques satisfaisantes, chez les lépreux tuberculoïdes en particulier (301). Mais à la Conférence de Dar-Es-Salam, en 1957, ces mêmes auteurs reprochent aux diphénylthiourées l'inconvénient des doses élevées pour des malades dont le traitement doit s'échelonner sur plusieurs années. De plus l'absorption du produit n'est pas satisfaisante, une forte quantité de D.P.T. se retrouvant dans les selles (65). GARROD (119), après une expérience de deux ans, préfère la D.D.S. comme traitement de routine, mais trouve la D.P.T. de bonne valeur quand la D.D.S. est mal tolérée. LANGUILLON, BEYTOUT et CLARY (202) considèrent l'activité de la D.P.T. comme analogue à celle de la D.D.S. Pour MONTESTRUC et BENOIST (255) (256) le Ciba 1906 est très utile chez les malades lépromateux ou dimorphes (« borderline ») sulfono-résistants. Le rapport récent de HARTER *et al.* (142 bis) signale cependant que ce médicament doit être manié avec prudence.

Selon TOMEMASA (349 *bis*) il n'est pas indispensable que les thiourées présentent une grande activité antituberculeuse pour manifester une activité antilépreuse, et le dérivé p,p'-*diméthylaminé* de la diphénylthiourée serait intéressant.

b) *Composés apparentés.*

1) Thioamides

La thioamide de l'acide isonicotinique dont l'activité antituberculeuse a été étudiée par LIBERMANN, RIST, GRUMBACH et leurs collaborateurs (218) a suscité un bel espoir dans la thérapeutique de la lèpre. Les excellents résultats cliniques obtenus par LAVIRON et BEYTOUT (204) dans les premiers mois de traitement n'auraient pas été confirmés par la suite. Les dérivés α-éthyl, αn-propyl de cette thioamide (136) (219) (6) (296), qui présentent des propriétés antituberculeuses intéressantes, n'ont pas encore été essayés, semble-t-il, dans le traitement de la lèpre.



Thioamide de l'acide isonicotinique

2) Sénevols

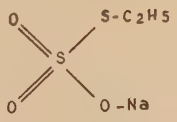
Certains *sénevols* synthétiques (esters de l'acide isothiocyanique S = C = NH) ont une activité bactériostatique sur le staphylocoque doré, le colibacille, Sarcina lutea, à faible concentration (190).

Les extraits de capucine (*Tropoeolum majus*) ont des propriétés antituberculeuses (365 *bis*), ainsi que les extraits éthérés de raifort (*Cochlearia armoracia*) (186) ; ils contiennent des hétérosides à sénevols.

E. — ETHYLMERCAPTANS

a) *E.T.*

En 1950 E. Del Pianto, de l'Université de Rome, rapporte l'activité préventive, sur le développement de la tuberculose du cobaye, d'un mélange de 2-mercaptobenzothiazole-5-sulfonate de sodium et de thiosulfate d'éthyle (84). Dans une communication plus récente (1953), Del Pianto montre que l'*éthylthiosulfate de sodium* (E.T.) est très actif sur la tuberculose expérimentale de la souris lorsqu'il est incorporé au régime, mais qu'il est inactif s'il est administré par voie sous-cutanée ou intrapéritonéale (85). L'éthylthiosulfate de sodium est inactif *in vitro*. Ces observations seront confirmées en 1959 par Gurci *et al.* (69). L'E.T., essayé dans la tuberculose humaine, a donné à Del Pianto des résultats thérapeutiques satisfaisants (86).



Ethylthiosulfate de sodium

Bertaccini (cité par Davey : 79) étudie tout d'abord l'action de l'E.T. chez trente et un lépreux pendant neuf mois et obtient des résultats comparables à ceux des traitements classiques (i).

Del Pianto traite des malades répartis en trois groupes homogènes : 1) par l'E.T. (1,20 g par jour *per os*), 2) par la D.D.S., 3) par l'E.T. et la D.D.S. (87) ; l'éthylthiosulfate de sodium serait aussi efficace et sûr que la D.D.S., agissant plus rapidement qu'elle et ne provoquant pas de réactions.

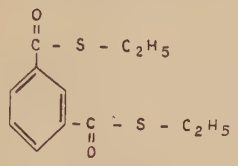
b) *E.T.I.P. ou Etisul.*

Parmi de nombreux éthylmercaptans sélectionnés par Brown *et al.* (53), la S-éthyl-L-cystéine, inactive *in vitro* mais active *in vivo*, fut retenue pour sa faible toxicité. Il fut reconnu par la suite que ce composé était transformé chez l'animal en *éthylmercaptan*. Dans ses essais sur la « lèpre » murine Chang (53) ne trouve aucune activité à la S-éthyl-L-cystéine ; mais, en revanche, le thio p.éthyl-sulfonyle benzoate d'éthyle a une activité voisine de celle de la D.D.S. Un mercaptan dérivé de l'I.N.H. s'est montré actif sur l'infection murine (188).

Davies et Driwer (81), à la suite d'une étude systématique portant sur quelque deux cents mercaptans, montrent que leur activité dépend du radical *éthyl* et sélectionnent, parmi les thioesters, l'*isophtalate de thioéthyle* (*E.T.I.P. ou Etisul*), actif sur la tuberculose. Un phénomène curieux est constaté : l'activité des dérivés éthyliques est neutralisée

(i) Le thiosulfate de sodium a été essayé autrefois sans succès apparent (cf. chap. « Agents chimiques divers », § Oxydants-réducteurs).

in vivo par les dérivés *méthyliques* analogues. Driwer étudie le métabolisme de l'Etisul et des éthylmercaptans au moyen de dérivés marqués au ^{35}S et au ^{14}C (77) (j).



E.T.I.P.

L'E.T.I.P. est actif sur les bacilles tuberculeux *intracellulaires* qui se développent dans les macrophages en cultures de tissus ; ce fait présente un intérêt majeur, *a priori*, dans la lèpre où le parasitisme intracellulaire est bien connu.

Naguib et Robson rapportent l'activité de l'E.T.I.P. sur la « lèpre » murine et la comparent à celle de l'I.N.H. (265). Son emploi dans la lèpre humaine est suggéré par Mungavin (77). En raison des difficultés d'utilisation par les voies classiques, Davey et Hogerzeil (79) l'essaient chez des lépreux sous forme d'une crème à 70 p. 100 en absorption percutanée. Pour Davey cette « inonction » est équivalente à l'injection. L'application de 3 grammes de pommade se fait à deux ou trois reprises dans la semaine, par friction dans le dos ; l'opération dure une vingtaine de minutes ; les lépreux se traitent mutuellement (Lechat : 211). La friction sur les jambes est dépourvue d'action (Davey). Ce mode de traitement aurait, de plus, un effet psychologique très bénéfique (167). Cette crème, qui n'est pas utilisée directement sur les lésions, aurait des propriétés d'absorption tout à fait remarquables (7). Etisul existe également sous forme liquide dosée à 96 p. 100 de principe actif (167).

Après avoir observé une diminution considérable de l'indice bactériologique et une régression des lésions chez les lépromateux, mais aussi chez les tuberculoïdes, Davey voit, après un certain temps, une chimiorésistance du bacille se développer. Dans un rapport plus récent cet auteur (76) montre que l'Etisul n'agit pas sur les lèpres anciennes, que son action s'épuise après deux ou trois mois s'il est employé seul. Le phénomène le plus remarquable est la chute spectaculaire de l'indice bactériologique (75). Sur vingt-huit cas de lèpre, Lechat obtient des résultats exceptionnels, jamais vus avec les sulfones ; certains malades sont blanchis en deux mois (211). Un point particulier à l'adresse du bactériologiste : les bacilles acido-résistants des malades traités se colorent normalement, mais cette coloration n'est plus stable (293 *bis*).

On ignore par quel mécanisme agissent les dérivés du thioéthyle, bien que des études aient été entreprises sur leur métabolisme (337).

c) *Composés apparentés.*

Gomez Orbaneja, Contreras *et al.* (126) (LXXX) rapportaient en 1957 les résultats favorables qu'ils obtenaient, dans le traitement de la lèpre, avec un mélange d'aryldisulfures (contenant le groupement — S — S —)

(j) J.S. Lowe (*Biochem. Pharm.* 1960, *3*, 1963) a montré récemment que l'Etisul était transformé lentement en éthylmercaptan par une estérase de la peau (167).

dénommé « *Leprosan Ave L-3* » (k) (l). Cette poudre blanche, insoluble dans l'eau, légèrement soluble dans l'alcool, est employée à la dose de 50 à 150 mg par jour sous forme de comprimés de 15 mg et de solution huileuse à 3 p. 100.

D'Arsa (10) et Luridiana (227) signalent l'intérêt que pourrait présenter, dans le traitement des maladies mycobactériennes, l'*acide thioctique* (6 : 8-dithiocaprylique), actif *in vitro* à la concentration de 20 à 100 μg/ml. Le mécanisme d'action de l'acide thioctique serait semblable à celui du Tb I et des éthylmercaptans (220). Un médicament de la thyroïde, le *1-méthyl-2-mercapto imidazole*, aurait montré une certaine efficacité sur plusieurs cas de lèpre (8 *bis*) (273 *bis*) (m).

Parmi les composés organiques du soufre, azotés ou non, se trouvent donc un certain nombre de corps actifs sur le bacille de Hansen. Pour certains d'entre eux il suffit de prises quotidiennes de l'ordre du décigramme (Tb I) alors que pour d'autres plusieurs grammes sont nécessaires (D.P.T.). S'il est exact que ces composés agissent selon le même mécanisme, en engendrant par exemple un métabolite commun responsable de l'activité, il serait logique d'orienter les recherches dans le sens des groupes qui se montrent actifs aux doses les plus faibles.

(k) Lab. Abello.

(l) Voir aussi : J. Languillon : « Traitement de la maladie de Hansen par LEPRASAN », in : C.R. Institut Marchoux, 1960, *1*, n° 2, pp. 19-22.

(m) Voir chap. : « D.D.S. et ses dérivés », § mode d'action.

COMPOSÉS ORGANIQUES DU SOUFRE (Tb I, etc.)

BIBLIOGRAPHIE

(1) Aller Atucha J.F. : Sulfatiazol en las manifestaciones leprosas. - *I.J.L.*, 1948, *16*, 276. — (2) (Anonyme) : *Lep. India*, 1950, *22*, 171-173 ; *I.J.L.*, 1951, 383. — (3) (Anonyme) : « Nuovi tiosemicarbazoni ». - *Chem. and Eng. News*, 1951, *29*, 3962 ; *Boll. Chim. Farm.*, 1952, p. 115. — (4) (Anonyme) : Official International Names for Sulfones. - *I.J.L.*, 1955, *23*, 331-332. — (5) (Anonyme) : Sulfaméthoxypyridazine (7522 R.P.) : *Prod. pharm.*, 1958, *13*, 524-525. — (6) (Anonyme) : Ethionamide. - *Prod. pharm.*, 1959, *14*, 87. (7) (Anonyme) : Neue Hoffnung für Lepra-Patienten. - *Zeitschr. f. Haut u. Geschlechts. Krankh.*, 1959, *26*, 124. — (8) (Anonyme), Ciba, 1906. - *Prod. pharm.*, 1960, *15*, 329. — (8 bis) (Anonyme) : Methimazole a miracle drug ? - *I.J.L.*, 1960, *28*, 327. — (9) Arcuri F., Cannata C. : *Minerva Derm.*, 1951, *26*, 144-160 ; *I.J.L.*, 1953, 413.

(10) D'Arsa S. (Sur l'action possible antibiotique et antidote de l'acide thioctique et de son sel sodique). - *Nuov. Ann. Igiene*, 1957, *8*, 5, 481-488 ; *Prod. pharm.*, 1958, 570. — (11) Baba M. : *Iryo* (Tokyo), 1953, *7*, 15-19 ; *I.J.L.*, 1954, 252. — (12) Baccigotti E. : *Boll. Chim. Farm.*, 1950, *89*, 281-284 ; *Prod. pharm.*, 1951, 34. — (13) Bambas L.L. : Chemotherapeuticaly active sulfones. - U.S. P. 2389126 (1945) et *J.A.C.S.*, 1945, *67*, 668-670. — (14) Basombrio G., Gatti J.C., Colombo C.B. : *Dia Médico*, 1953, *25*, 4-5 ; *I.J.L.*, 1953, 414. — (15) Basset A. : Thérapie, 1951, *6*, 311-322. — (16) Bavin E.M., Seiler M., Seymour D.E. et coll. : *J. Pharm. London*, 1950, *2*, 764-772 ; *Prod. pharm.*, 1951, 501. — (17) Bayer (Solution aqueuse de TB I). - Brev. Brit. 676270 ; *C.A.*, 1953, 11592. — (18) Bayer (Thiosemicarbazones tuberculostatiques, anti-inflammatoires). - Brev. Brit. 690972 (1953) ; *C.A.*, 1954, 7058 f. — (19) Bayer : Aryloxybenzaldehyde thiosemicarbazones. - Brev. Brit. 694602 (1953) ; *C.A.*, 1954, 8825 c.

(20) Bayer A.G. Farben Fabriken : Procédé de production de pyridine-aldéhyde thiosemicarbazone. - B.F. n° 1.118.070, 20-10-54, 12-3-56, 31-5-56 ; *Prod. pharm.*, 1956, 891. — (21) Bazzicalupo C., Portella A., Contieri M. : *Farmaco*, 1953, *8*, 538-551 ; *C.A.*, 1954, 879 h. — (22) Behnish R., Mietzsch F., Schmidt H. : Chemical studies on thiosemicarbazones with particular reference to antituberculous activity. - *Amer. Rev. Tuberc.*, 1950, *61*, 1-7 ; *I.J.L.*, 1950, 129 ; *C.A.*, 1951, 2092 b. — (23) Bergel M. (Antioxygènes et tuberculose : mécanisme d'action du P.A.S., T.B. I et H.A.I.). - *Semana méd.* (B.-Aires), 1952, *101*, 130-136 ; *Prod. pharm.*, 1953, 257. — (24) Bergel M. (Activité vitaminique E de SU 1906). - *Semana méd.* (B.-Aires), 1958, *112*, 14, 3 avril. — (25) Bernard E., Kreis B. : Soc. française Microbiol., séance du 10 nov. 1950. — (26) Bernard E., Kreis B. : *Ann. I.P.*, 1951, *80*, 87-89. — (27) Bernard E., Kreis B. : *Thérapie*, 1951, *6*, 301-310. — (28) Bernstein *et al. : J. Bact.*, 1950, *59*, 607. — (29) Bettoni B. (Determination of thiosemicarbazone in blood). - *Rass. Pathol. App. respirat.*, 1951, 1, 377-380 ; *C.A.*, 1954, 2813 g.

(30) Bogomolov S.G., Postovskij I.Y., Shejnker Y.N. (Infrared spectra and structure of thiosemicarbazones). - *Dokl. Akad. Nauk S.S.S.R.*, 1953, *91*, 1111-1114 ; *C.A.*, 1954, 450 h. — (31) Buker R.S. : *I.J.L.*, 1953, *21*, 17-20 ; *B.I.P.*, 1954, p. 1026. — (32) Buu-Hoi N.P., Khuyen N.B., Xuong N.D. : *Bull. Acad. Méd.*, 1955, *139*, 275-280. — (33) Buu-Hoi N.P., Khuyen N.B., Xuong N.D. : *Bull. Acad. Méd.*, 1957, *141*, 204-210 ; *T.D.B.*, 1957, 832. — (34) Buu-Hoi N.P., Nam N.H., Xuong N.D. *et al. : Experientia* (Bâle), 1955, 11/3, 97-98 ; *C.A.*, 1955, 10510 e. — (35) Buu-Hoi N.P., Welsch M. Dechamps G. *et al. : J. Org. Chem.* (Baltimore), 1953, *18*, 121-126 ; *Prod. pharm.*, 1953, 589. — (36) Buu-Hoi N.P., Xuong N.D. : Sur les composés tuberculostatiques du groupe de la thiourée et leur mécanisme d'action. - *C.R. Acad. Sci.*, 1953, 237, 498-500 ; *C.A.*, 1954, 3559 e. — (37) Buu-Hoi N.P., Xuong N.D., Gazave J.M. *et al. : B.S.C.F.*, 1956, n° 2, 307-311. — (38) Buu-Hoi N.P., Xuong N.D., Gazave J.M. *et al. : Experientia* (Bâle), 1956, *12*, 474-475. — (39) Buu-Hoi N.P., Xuong N.D., Nam N.H. : *C.R. Acad. Sci.*, 1954, *238*, 295-297 ; *Prod. pharm.*, 1954, 576.

(40) Buu-Hoi N.P., Xuong N.D., Sy M. : *B.S.C.F.*, 1956, 1646-1650. — (41) Cacciabava A.M., Bellotti A. : *Chimica*, 1950, *5*, n° 12, 332-334 ; *Prod. pharm.*, 1951, 394. — (42) Caldwell H.C., Nobles W.L. : *J. Amer. pharm. Ass.* (Sci. Ed.), 1956, *45*, 729-732 ; *Prod. pharm.*, 1957, 394. — (43) Carl, Marquardt : *Z. Naturf*, 1949, *46*, 280. — (44) Carpenter C.M., Stockinger H.E. *et al.* : *Amer. Rev. Tuberc.*, 1949, *60*, 359-365. — (45) Carvajal G., Espinosa E. : *Ciencia* (Mex.), 1953, *12*, 231 ; *C.A.*, 1954, 6988 g. — (46) Casadio S., Casadio V. : *Boll. Chim. Farm.*, 1952, *91*, 138. — (47) Cattelain E., Chabrier P. : *A.P.F.*, 1949, *7*, 756. — (48) Cavallini G. : *Farmaco*, 1950, *5*, 50. — (49) Cavallini G., Massarani E. : *Farmaco*, 1951, *6*, 287.

(50) Cavallini G., Ravenna F. : *Farmaco*, 1951, *6*, 145. — (51) Cavallini G., Ravenna F., Mantegazza P., Tommasini R. : *Farmaco*, 1951, *6*, 826. — (51 bis) Chabrier P., Cattelain E. : *B.S.C.F.*, 1950, 48. — (52) Chang Y.T. : *I.J.L.*, 1955, *23*, 167-179 ; *B.I.P.*, 1958, 1972. — (53) Chang Y.T., Doull J.A. : Mercaptan compounds in tuberculosis and leprosy. - *Lep. Briefs*, 1959, *10*, 11, 41-43. — (54) Chatterjee K.R., Bose R. : A simple method of estimation of thiosemicarbazone in tissue and body fluids. - *Lep. India*, 1953, *20*, 199-208 ; *T.D.B.*, 1953, 1148. — (55) Chaussinand R., Viette M., Krug O. : *Ann. I.P.*, 1953, *84*, 431-434. — (56) Cheymol J., Chabrier P., Gay Y. : *Thérapie*, 1951, *6*, 328-331. — (57) Chorine V. : *B.S.P.E.*, 1936, *29*, 949. — (58) Chorine V. : Traitement de la lèpre par le para-aminophénylsulfamide. - *Bull. Acad. Méd.*, 1942, *126*, 152-154. — (59) Chorine V. : *Bull. Acad. Méd.*, 1942, *126*, pp. 454-455 et 512-514 ; *B.I.P.*, 1944, 333, et : *B.S.P.E.*, 1943, *36*, 46 ; *B.I.P.*, 1946, 291.

(60) Chvelidze I.H. : *Probl. Touberk.*, 1957, 1, 45-47 ; *B.I.P.*, 1958, p. 1978. — (61) Ciba (Lab.) : Note d'orientation sur le nouvel anti-lèpre : Ciba, 1906. • Ciba, Bâle, n° 6142 f XY. — (62) Clapper W.E., Plank L.E. : *Antibiotics and Chemotherapy*, 1958, *8*, 461 ; *J. pharm. Belg.*, 1959, 178. — (63) Colizzi C., Garattini S. : *Atti Soc. lombarda sci. med. biol.* 1953, *8*, 45-50 ; *C.A.*, 1954, 2250 i. — (64) Colwell C.A., Moravec M. *et al.* : *J. Lab. Clin. Med.*, 1952, *39*, 761-766 ; *C.A.*, 1954, 8328 i. — (65) Conférence de Dar-Es-Salam (Tuberculose et lèpre), janvier 1957. - *East African Med. J.*, 1957, *34*, 7, 289-407. — (65 bis) Contreras Rubio F. : *Fontilles*, 1960, *5*, 1, 31-35. — (65 ter) Contreras Duenas, Guillen Prats, Terencio de las Aguas : Primeros resultados del tratamiento de la lepra con Madribon. - *Fontilles*, 1960, *5*, 2, 173-175. — (65 quater) Contreras, Guillen, Terencio, Tarabini : *Fontilles*, 1960, *5*, 1, 31-35 (identique à réf. n° 65 bis). — (66) Coppolino A., La Scala M. : *Dermatologia* (Napoli), 1953, *4*, 164-168 ; *I.J.L.*, 1954, 235. — (67) Cottet J. : Orientations actuelles de la sulfamidothérapie. Pharmacie. - *Produits pharmaceutiques*, 1944, *2*, p. 5. — (68) Croshaw B. : *J. Appl. Bact.*, 1954, *17*, 171-174. — (69) Curci G., Senis F., Montella A. : *Arch. Tisiol.* (Napoli), 1959, *14*, 535-551 ; *B.I.P.*, 1960, 60-06183.

(70) Cymerman-Craig J., Da Rubbo S., Loder J.W., Pierson B.J. : Chemical constitution and antituberculous activity IV) Thiosemicarbazones and related compounds. - *Brit. J. exp. Pathol.*, 1956, *33*, 1-4 ; *Bull. C.N.R.S.*, 1956, *17* - 140486. — (71) Cymerman-Craig J., Loder J.W. : *J. Chem. Soc. London*, janvier 1956, pp. 100-103 ; *B.I.P.*, 1956, 2599. — (72) Dahlbom R., Ekstrand T. : *Svensk. Kem. Tids.*, 1945, *57*, 229 ; *C.A.*, 1946, 4061. — (73) Davey T.F. : *Lep. Rev.*, 1955, *26*, 8-9 ; *I.J.L.*, 1955, 229. — (74) Davey T.F. : *Lep. Rev.*, 1958, *29*, 25-44 ; *T.D.B.*, 1958, 524. — (75) Davey T.F. : Progress with new anti-leprosy drugs. - *VIIth Cong. Intern. Lepr.* (Tokyo), 1958, Abstr., p. 164. — (76) Davey T.F. : *Lep. Rev.*, 1959, *30*, 141-152 ; *I.J.L.*, 1960, 486. — (77) Davey T.F. : Some recent chemotherapeutic-work in leprosy. - *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. and Hyg.*, 1960, *54*, 199-211. — (78) Davey T.F., Currie G. : *Lep. Rev.*, 1956, *27*, 94-111 ; *Prod. pharm.*, 1955, 47 ; *T.D.B.*, 1956, 1435 ; *I.J.L.*, 1956, 493. — (79) Davey T.F., Hogerzeil L.M. : Diethyldithiolisophtalate in the treatment of leprosy (E.T.I.P. or E.T.I.S.U.L.). A progress report. - *Lep. Rev.*, 1959, *30*, 61-72 ; *I.J.L.*, 1960, 89.

(80) Davidson W.S. : *Lep. Rev.*, 1953, *24*, 139-146 ; *I.J.L.*, 1954, 234. — (81) Davies G.E., Driwer G.W. : *Brit. J. Pharmacol.*, 1957, *12*, 434-437 ; *Prod. pharm.*, 1958, 623. — (82) Davison A.R. : *I.J.L.*, 1955, *23*, 208. — (83) Davison A.R. : *I.J.L.*, 1955, *23*, 19-22. — (84) Del Pianto E. : *Ricerca Sc.*, 1950, *20*, 83-101 ; *C.A.*, 1951, 4822. — (85) Del Pianto E. : Antituberculous activity of sodium ethylthiosulfate. - *Ricerca Sc.*, 1953, *23*, 1785-1793 ; *C.A.*, 1954,

13989. — (86) Del Pianto E. : *Ricerca Sc.*, 1956, *26*, 813-818. — (87) Del Pianto E. : Thioethyl compounds in the therapy of leprosy. - *Trans. VIIth Cong. Intern. Lepr.* (Tokyo), 1958, pp. 279-291, et *Lep. Rev.*, 1959, *30*, 23-24. — (88) Dharmendra, Bose R. : *Indian J. Med. Res.*, 1943, *31*, 133-136 ; *T.D.B.*, 1944, 588 ; *I.J.L.*, 1944, 133. — (89) Dharmendra, Chatterjee K.R. : *Lep. India*, 1952, *24*, 93-125 ; *I.J.L.*, 1953, 413.

(90) Dharmendra, Chatterjee K.R. : *Lep. India*, 1954, *26*, 97-112 ; *T.D.B.*, 1955, 54. — (91) Dharmendra, Mukherji N. : *Indian J. Med. Res.*, 1944, *32*, 201-203 ; *T.D.B.*, 1945, 903 ; *I.J.L.*, 1946, 156. — (92) Doden W., Kopf R. (Dosage du TB 1 dans l'urine). - *Klin. Wochenschr.*, 1951, *29*, 480-482 ; *Prod. pharm.*, 1952, 508. — (93) Domagk G. : *Beitr. klin. Tuberk.*, 1948, *101*, 365-394 ; *C.A.*, 1950, 4132. — (94) Domagk G. : *Amer. Rev. Tuberc.*, 1950, *61*, 8-19. — (95) Domagk G., Behnish R., Mietzsch F., Schmidt H. : *Naturwissenschaften*, 1946, *33*, 315. — (96) Domagk G., Gerhard : Chemotherapie der Tuberkulose mit den Thiosemicarbazonen. - Georg Thierm, Stuttgart., 1950 ; *C.A.*, 1950, 7450. — (97) Domenjoz R. : Sur le mécanisme d'action des substances anti-inflammatoires. - Actualités Pharmacologiques, Masson, Paris, VII[e] série, p. 73. — (98) Donovjck R., Pansy F., Stryker G., Bernstein J. : *J. Bact.*, 1950, *59*, 67 ; *J. Pharm. London*, 1951, 313. — (99) Eisman P.C., Konopka E.A., Gisi T., Mizzoni R.H., Mayer R.L. : *Amer. Rev. Tuberc.*, 1958, *77*, 703-717.

(100) Eisman P.C., Konopka E.A., Mayer R.L. : *Amer. Rev. Tuberc.*, 1954, *69*, 121-129. — (101) Eisman P.C., Konopka E.A., Mayer R.L. : *Tuberculology*, 1957, *16*, 3, 154-157. — (102) Ercoli A., Koller M., de Ruggieri P. : *Farmaco*, 1951, *6*, 471-474. — (103) Erdmann G. : *Dtsch. Gesundheitwes.*, 1952, *7*, 850-856 ; *Prod. pharm.*, 1953, 197. — (104) Escovitz W.E. : *Amer. Rev. Tuberc.*, 1952, *66*, 373-377 ; *C.A.*, 1954, 2235 c. — (105) Faget G.H., Johansen F.A., Sr. Ross H. : Sulfanilamide in the treatment of leprosy. - *Publ. Hlth Rep.*, 1942, 11, déc., 1892-1899 ; *I.J.L.*, 1944, 128. — (106) Faget G.H., Pogge R.C., Johansen F.A. : *Publ. Hlth Rep.*, 1946, *61*, 957-960 ; *I.J.L.*, 1947, 440-443 (réimpr.). — (107) Farinas P. : *Bol. Soc. Cubana Dermat. y Sifil.*, 1951, *8*, 164-172 ; *I.J.L.*, 1952, 557. — (108) Farris G. : *Minerva Med.* (Torino), 1954, 45 (70), 444-454. — (109) Feldman W.H., Hinshaw H.C., Mann : *Amer. Rev. Tuberc.*, 1944, *50*, 418, et *Proc. Staff. Meet. Mayo Clinic*, 1944, *19*, 25. — (109 bis) Fernandez J.M.M., Carboni E., Mercau A. *et al.* : *Prensa med., Argent.*, 1960, *47*, 179-186 ; *I.J.L.*, 1960, 486.

(110) Ferreira P.C. : Sobre os processos de preparaçâo do promizole. - *Ann. Fac. Farm. Odont. Univ. S. Paulo*, 1950, *8*, 93 ; *C.A.*, 1951, 7043 c. — (111) Filomeni M., Giuliano R., Trucco F.S. : *Archivio di Scienze Farmacologiche*, 1951, *1*, 81 ; *Farmaco*, 1951, 795. — (112) Finland M., Jones Jr. W.F. *et al.* : Sulfamethoxypyridazine : Concentrations in blood and urine during oral administration of various dosages. - *Amer. J. Med. Sci.*, 1957, 234/5, 505-516 et 606. — (113) Flandin C. : *Bull. Soc. Méd. Hôp.* Paris, 1945, 251-252 ; *I.J.L.*, 1949, 353. — (114) Floch H., Horth R. : *B.S.P.E.*, 1951, *44*, 11-12, pp. 759-765. — (115) Floch H., Horth R. : *Arch. I.P. Guyane*, 1951, n° 232. — (116) Floch H., Sureau P. : *Thérapie*, 1952, *7*, 392-399 ; *I.J.L.*, 1955, 101, et *Arch. I.P. Guyane*, 1952, n° 265. — (117) Francis J., Spinks A., Stewart G.T. : *Brit. J. Pharmacol.*, 1950, *5*, 549. — (118) Garcia Perez A., Moran Palacios P., Such S. : *I.J.L.*, 1953, *21*, 569. — (119) Garrod J.M.B. : *Lep. Rev.*, 1959, *30*, 210-214 ; *T.D.B.*, 1960, 140.

(120) Gaté J., Rousset J., Coudert J. : *Bull. Soc. française Derm. et Syph.*, 1958, *65*, 164-185 ; *I.J.L.*, 1960, 89. — (121) Gazave J.M., Buu-Hoi N.P., Pillot J., Xuong N.D. : Sur le pouvoir tuberculostatique et le mécanisme d'action du 4-éthyl-4'-isoamyloxythiocarbanilide. - *C.R. Acad. Sci.*, 1955, n° 21, 1525-1528 ; *Bull. C.N.R.S.*, 1956, *17*, 109993. — (122) Geftic S.G., Eisman P.C., Mayer R.L. : *Bacteriol. Proceed.*, 1958, M 82. — (123) Geks F.J. : *Z. Hyg. Dtsch.*, 1950, *130*, 622-634 ; *Bull. C.N.R.S.*, 1951, 2, p. 919. — (124) Gialdi F., Ponci R. : *Farmaco*, 1951, *6*, 332-336. — (125) Girard M., M[lle] Laroche M.J. : Les dérivés de la thiosemicarbazide en chimiothérapie antituberculeuse. - *A.P.F.*, 1957, *15*, 556-576. — (126) Gomez Orbaneja J., Contreras F., Such M., Guillen J. *et al.* : Primeros resultados del tratamiento de la lepra con un nuevo preparado « Leprosan ». - *Fontilles*, 1957, 4/3, 97-101. — (127) Gomez Orbaneja J., Garcia Perez A., Quinones P. : *I.J.L.*, 1953, *21*, 569. — (128) Gomez Orbaneja J., Such M., Garcia Perez A. : *Actas Dermo-*

Sif., 1951, *42*, 605-612 ; *I.J.L.*, 1952. 160. — (129) GOMEZ ORBANEJA J., SUCH M., GARCIA PEREZ A. : *Rev. bras. leprol.*, 1952, *20*, 41-50.

(130) GOOTJES J., BOS J.H., NAUTA W.Th. (Méthode de dosage du Tb I au moyen du réactif de Grote. - II). - *Pharm. Weekbl.*, 1953, *88*, 184-87 ; *Prod. pharm.*, 1954, 92. — (131) GOOTJES J., NAUTA W.T. (Dosage colorimétrique du Tb I. - I). - *Pharm. Weekbl.*, 1950, *85*, 869 ; *J. Pharm. London*, 1951, 117. — (132) GRAMMATICAKIS P. : *B.S.C.F.*, 1950, pp. 504-510. — (133) GRAULICH R. : *Presse médicale*, 1954, *62*, 830 ; *C.A.*, 1954, 13975 c. — (134) GROSCH W., KALIEBE H.J. : Uber ein Fall von Lepra. - *Zeitschr. f. Haut u. Geschlechts. Krankh.*, 1950, *9*, 281 ; *I.J.L.*, 1951, 506. — (135) GRUMBACH F., RIST N. : *Ann. I.P.*, 1960, *98*, 373-382. — (136) GRUMBACH F., RIST N., LIBERMANN D. *et al.* : *C.R. Acad. Sci.*, 1956, *242*, 2187-2189. — (137) GRUNBERG E., SCHNITZER R.J. : *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 1951, *54*, 107-114. — (138) GUHA S.S., SIRCAR, SATPATHY S. : *J. Indian Chem. Soc.*, 1954, *31*, 450-454 ; *C.A.*, 1955, 2934 h. — (139) GÜLZOW M. : *Z. ges. Exp. Med.*, 1950, *116*, 26-39, et GÜLZOW M., SCHLICHT A. : *Z. ges. Exp. Med.*, 1950, *116*, 40-55 ; *C.A.*, 1950, 10934.

(140) GÜRICH W. : *Artztl. Wochschr.*, 1950, *5*, 70-72 ; *C.A.*, 1953, 10727 b. — (141) HAMRE : *J. Bact.*, 1950, *59*, 675. — (142) HARLAY V. : *J.P.C.*, 1936, *23*, 392. — (142 bis) HARTER P., LITALIEN F., Mlle MONG-DON T.T.K. : *B.S.P.E.*, 1960, *53*, 950-960. — (143) HASHIMOTO T. *et al.* : Organic sulphur, treatment. - 7e Ann. Meet. Jap. Ass. Lep., Okayama, 1934. — (144) HAUGAS E.A., MITCHELL B.W. : *J. Pharm. London*, 1950, *2*, 759-763. — (145) HAYASHI Y., BABA S. : *Lepro*, 1951, *20*, 193-200 ; *I.J.L.*, 1952, *20*, 408. — (146) HAYATA H. : Treatment of leprosy with P_5L. - *Lepro*, 1954, *23*, 93-108 ; *I.J.L.*, 1955, 103. — (147) HEILMEYER L. (Non specific action of thiosemicarbazone). - *Beitr. klin. Tuberk.*, 1950, *102*, 583 ; *I.J.L.*, 1951, 506 ; *C.A.*, 1950, 10143 h. — (148) HEILMEYER I., HEILMEYER L. : Quantitative Bestimmung von Tb I. I). - *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1950, *210*, 424-430 ; *C.A.*, 1951, 5216 h. — (149) HEILMEYER I., HEILMEYER L. — Quantitative Bestimmung von Tb I. II) Naunyn-Schmiedebergs. - *Arch. Exp. Pathol. Pharmakol.*, 1950, *211*, 313-320 ; *C.A.*, 1953, 10713 f.

(150) HERRERA G. : *Rev. Med. Dominicana*, 1953, n° 2, 121-135 ; *T.D.B.*, 1954, 1069. — (151) HIGGINS G.M. : A study of the goitrogen, promizole, with reference to the thyroïd, metabolism and the blood. - *Amer. J. Med. Sc.*, 1945, *210*, 347. — (152) HIGGINS G.M., INGLE D.J. : *Endocrinology*, 1946, *38*, 110. — (153) HIGGINS G.M., LARSON R.A. : Hyperplasia of the thyroïd gland induced by 4,2'-diaminophenyl-5-thiazole sulfone (Promizole). - *Proc. Staff. Meet. Mayo Clinic.*, 1944, *19*, 137. — (154) HINRICHS K., POPPE H., STEYER H. (Distribution, absorption and excretion after repeated oral doses of labeled Conteben I) et II). - *Naunyn-Schmiedebergs Arch. Exp. Pathol. Pharmakol.*, 1954, *221*, 6-13, et 1953, p. 193 ; *C.A.*, 1954, 4698 b et *C.A.*, 1953, 10121 c. — (154 bis) HINRICHS K., POPPE H., STEYER H., WEIDEMANN H. (Paper chromatography of Conteben). - *Naunyn-Schmiedebergs Arch. Exp. Pathol. Pharmakol.*, 1954, *223*, 493-494, et (mêmes auteurs) - (Accumulation du thiosemicarbazide). - *Naunyn-Schmiedebergs Arch. Exp. Pathol. Pharmakol.*, 1954, *222*, 513-517. — (155) HINSHAW H.C., Mac DERMOTT W. (Rapport sur l'utilisation du Tb I). - Fiches documentaires Lafrabiol, Casablanca (1951). — (156) HIRT R., HURNI H. : *Helv.*, 1949, *32*, 386, et *Schweiz. Z. allg. Pathol.*, 1950, *13*, 469, 77. — (157) HOGGARTH E., MARTIN A.R., STOREY N.E., YOUNG E.H.P. : *Brit. J. Pharmacol.*, 1949, *4*, 428-453 ; *C.A.*, 1950, 4143. — (158) HOHENNER K. : *Med. Klin.*, 1949, *44*, 1378-1381 ; *I.J.L.*, 1951, 102. — (159) HOLLE G., BURKHARDT R. : *Virchow's Arch. Pathol. Anat. u. Physiol.*, 1954, *325*, 26-38 ; *C.A.*, 1954, 12304.

(160) HOVORKA V., HOLZBECHER Z. : *Coll. Trav. Chim. Tchécosl.*, 1950, *15*, 5-6, 275-280 ; *Chimie Analytique*, 1951, 102. — (161) HUEBNER C.F., MARSH J.L., MIZZONI R.H. *et al.* : *J.A.C.S.*, 1953, *75*, 2274-2275 ; *C.A.*, 1954, 9558 e. — (162) HUEHNE W.H., WHANG YONG HI, SCHMIDT W. : *Ztschr. Tropenmed. u. Parasitol.*, 1956, *7*, 358-361 ; *T.D.B.*, 1957, 177. — (163) HUMPHRY A.H. : *I.J.L.*, 1953, *21*, 11-16 ; *B.I.P.*, 1954, 1026. — (164) I.G. D. : I.G. Deutsche Patent-anmeldungen 76179 - 76180 - 76218 - 76676 - 76680 - 76745 - 77783 - 77784 - 78134 - 78163 - 78658 (de 1943 à 1944). — (165) IIZUKA N., YOSHIDA H., MATSUDA Y. *et al.* : *Arch. Antibiotics* (Japan), 1951, *4*, 198 ; *C.A.*, 1954, 4128 a. — (166) IMAKITA T., KONO M., KAGEYAMA R. : Spectral analysis of chemotherapeutic agents for lepra and tuberculosis. - *Lepro*, 1951, *20*, 114-

117 ; *I.J.L.*, 1952, 410. — **(167)** Imperial Chemical Industrie Ltd : The new anti-leprosy drug ETISUL (percutaneous). - I.C.I., Wilmslow, Cheshire (England). — **(168)** Iyengar N.K., Biswas H.K., Dutta S. : Estimation of Tb I used in the chemotherapy of tuberculosis. - *Current Sci.* (India), 1953, *22*, 42 ; *C.A.*, 1953, 7735 f. — **(169)** Jacono G., Colucci C.F. : *Acta Med. Italica*, 1950, *5*, 301-305 ; *I.J.L.*, 1951, 506.

(170) Jacono G., Colucci C.F. : *Arch. italiano Sci. Med. Trop. Parast.*, 1951, *32*, 529-530. — **(171)** Jahnke K., Scholten W. : *Z. ges. Exp. Med.*, 1950, *116*, n° 1, 13-25. — **(172)** Jardin Cl., Mlle Rayroux J. : Dosage de l'acétylaminobenzaldéhyde thiosemicarbazone dans le plasma. Technique sensible et simple applicable à des examens en série. - *A.P.F.*, 1955, *13*, 186-192. — **(173)** Jensen A., Rosenlund Hansen O. : *Dansk T. Farm.*, 1946, *20*, 226-231 ; *Prod. pharm.*, 1947, 73. — **(174)** Johansen F.A., Erickson P.T. : *I.J.L.*, 1947, *15*, 378. — **(175)** Jonchere H., Raud J., Tate J. : Sulfamidémies chez le lapin et le cobaye après injection de sulfaméthoxypyrazine et de son dérivé acétylé. - *B.S.P.E.*, 1960, *53*, 352-357. — **(176)** Jopling W.H., Kirwan E.W. : *Trans. Roy. Soc. Trop. and Hyg.*, 1952, *46*, 656-657 ; *I.J.L.*, 1953, 415. — **(177)** Jouin J.P., Buu-Hoi N.P. : *Ann. I.P.*, 1946, pp. 580-606. — **(178)** Justoni R., Pessina R., Pirola C. : *Farmaco*, 1951, *6*, 842-848. — **(179)** Kalkoff : *Beitr. klin. Tuberk.*, 1948, 101-395.

(180) Kanai K., Yanagisawa K. : *Japan J. Med. Sci. and Biol.*, 1953, *6*, 513-522 ; *C.A.*, 1954, 5268 d. — **(181)** Katsumi H. : *Lepro.*, 1955, *24*, 137-146 ; *I.J.L.*, 1956, 235. — **(182)** Katz L., Hamlin E.W. : *J.A.C.S.*, 1951, *73*, 2801 ; *Farmaco*, 1951, 794. — **(183)** Kaufmann H.P., Deshpande M.M. : *Archiv. der Pharmazie*, 1958, *291*, 576-588. — **(184)** Kawara K. Kobayashi H. : p. acétylaminobenzaldéhyde thiosemicarbazone. - *Japan*, 1527 (2 mai 1952) ; *C.A.*, 1954, 2102 d. — **(185)** Keil E. : *I.J.L.*, 1951, *19*, 437. — **(186)** Kemkes B., Kienholz M. : *Zeitschr. f. Hyg. und Inf. Krank.*, 1957, 144/2, 148-151. — **(187)** Kilchling H. : *Z. Klin. Med. Dtsch.*, 1950, 146, 2, 249-263. — **(188)** Kimmig J., Meyer-Rohn J. : *Haütarzt*, 1957, *8*, 320-322 ; *I.J.L.*, 1958, 94. — **(189)** Klapp A. : *Beitr. klin. Tuberk.*, 1956, *115*, 135-144 ; *B.I.P.*, 1956, 2597.

(190) Klesse P., Lukoschek P. : *Arzneimittel Forsch.*, 1955, n° 9, 505-507 ; *Bull. C.N.R.S.*, 1956, *17*-110006. — **(191)** Klosa J. : *Boll. Chim. Farm.*, 1954, p. 301 (résumé). — **(192)** Knorr R. : *Ztschr. Tropenmed. u. Parasitol.*, 1952, *4*, 31-37 ; *I.J.L.*, 1953, 277. — **(193)** Köhler E. : *Tuberk. Arzt.*, 1950, *4*, 335-337 ; *C.A.*, 1950, 10144 e. — **(194)** Komatsu H. : Uber die Resultate der Phenylthiourethan-Behandlùng bei Lepra. - *Lepro*, 1937, *8*, 339-359 ; *I.J.L.*, 1938, 276. — **(195)** Kono M. (On the absorption of sulfones to red blood cells). - *Lepro*, 1953, *22*, 243-249 ; *I.J.L.*, 1954, 486. — **(196)** Konopra E.A., Eisman P.C., Mayer R.L. *et al.* : *Amer. Rev. Tuberc.*, 1954, *70*, 1, 130-138. — **(197)** Konopka E.A., Gisi T., Eisman P.C., Mayer R.L. : *Proc. Soc. exp. Biol. Med.* (U.S.A.), 1955, n° 3, 388-391 ; *Bull C.N.R.S.*, 1956, *17*-100952. — **(198)** Konopka E.A., Gisi T.A., Eisman P.C., Mayer R.L. : Bacteriological Proceedings, 1958, M 77. — **(199)** Krakower C., Morales-Otero P., Axtmayer J. : *J. infect. Dis.*, 1943, *72*, p. 1 ; *B.I.P.*, 1947, p. 707. — **(199 bis)** Küchmeister H., Pirtkien R., Steege H. : *Z. ges. Exp. Med.*, 1953, *122*, 35-38 ; *C.A.*, 1954, 8965 g.

(200) Kugler W. : *Z. ges. Exp. Med.*, 1953, *120*, 651-666 ; *C.A.*, 1953, 11569. — **(201)** Laboratoires Français de Chimiothérapie et A. Girard : B.F. n° 1.055.796, 17-8-50, 21-10-53, 22-2-54 ; *Prod. pharm.*, 1954. 452. — **(202)** Languillon J., Beytout D., Clary J. : *B.S.P.E.*, 1959, *52*, 160. — **(202 bis)** Languillon J., Clary J., Picart P. : *Méd. Trop.*, 1960, *20*, 565-588. — **(203)** Lasdon Foundation Inc. : B.F. n° 1.107.491, 19-5-54, 10-9-55, 3-1-56 ; *Prod. pharm.*, 1956, 333. — **(204)** Laviron P., Beytout D., Rist N., Mme Grumbach F., Libermann D., Cottet J. : Essai de traitement de la lèpre par le thioamide de l'acide isonicotinique (3.264 TH). — *B.S.P.E.*, 1958, *51*, 60-66 ; *T.D.B.*, 1958, 1021. — **(205)** Laviron P., Lauret L. : Les expérimentations en cours à l'Institut Marchoux. - *Bull. méd. A.O.F.* (Dakar), 1949, numéro spécial, pp. 107-112 ; *I.J.L.*, 1951, 253. — **(206)** Laviron P., Lauret L., Jardin Cl. : Traitement de la lèpre par des injections hebdomadaires de suspension de Tb I. - *VIe Cong. Intern. Lepr.* (Madrid), 1953, résumenes, p. 47, et *B.S.P.E.*, 1953, *46*, 886-889. — **(207)** Laviron P., Lauret L., Kerbastard P., Jardin Cl.. Pfister R. : Les injections hebdomadaires de thioacétazone en suspension chaulmoogrique dans le traitement de la

lèpre. - *Méd. Trop.*, 1957, *17*, 809-814. — (208) LAVIRON P., LAURET L., SCHNEIDER J. : Etude de l'activité antilépreuse des thiosemicarbazones. - *B.S.P.E.*, 1953, *46*, 880-885 ; *T.D.B.*, 1954, 806. — (209) LAVIRON P., SCHNEIDER J. : Résultats d'essais de traitement de la lèpre par deux dérivés du sulfathiazol. - *I.J.L.*, 1948, *16*, 275.

(210) LEAL A.M., ALVES M.A. : Reactions for identification of new thiosemicarbazone drugs. - *Noticias farm.* (Portugal), 1952, *18*, 113-120 ; *C.A.*, 1953, 6603 c. — (211) LECHAT M.F. : *Ann. Soc. belge Méd. Trop.*, 1959, *39*, 865-876 ; *I.J.L.*, 1960, 486. — (212) LEDRUT, COMBES : *B.S.P.E.*, 1952, p. 189 et p. 238. — (212 bis) QUYEN L.K., BUU-HOI N.P., XUONG N.D. : *Bull. Acad. Nat. Méd.*, 1960, *144*, 535-538 ; *T.D.B.*, 1960, 1180. — (213) LEVADITI C. *et al.* : *C.R. Acad. Sci.*, 1950, *231*, 1174-1176 ; *Prod. pharm.*, 1951, 450. — (214) LEVADITI C., GIRARD A., VAISMAN A., RAY A. : *C.R. Soc. Biol.*, 1951, *145*, 60. — (215) LEVADITI C., GIRARD A., VAISMAN A., RAY A. : *Ann. I.P.*, 1952, *82*, 102-104 ; *Prod. pharm.*, 1952, 468. — (216) LEVADITI C., GIRARD A., VAISMAN A. *et al.* : *C.R. Acad. Sci.*, 1951, *233*, 113-115 ; *I.J.L.*, 1953, 286. — (217) LIBERMANN D., MOYEUX M., ROUAIX A. *et al.* : *B.S.C.F.*, 1953, p. 957. — (218) LIBERMANN D., RIST N., GRUMBACH F. : *B.S.C.B.*, 1956, n° 1, 231-242 (erratum : p. 1514). — (219) LIBERMANN *et al.* : *B.S.C.B.*, 1957, 9/10, 1195-1200.

(220) LIEBERMEISTER K. : *Z. Naturf.*, 1950, 5 b, 79-86 ; *C.A.*, 1950, 7986. — (221) LINCOLN E.M., KIRMSE T.W. : *Amer. Rev. Tuberc.*, 1950, *61*, 159. — (222) LOWE J. : *Lancet*, 1952, *262*, 436-439 ; *I.J.L.*, 1952, 405. — (223) LOWE J. : *Lep. Rev.*, 1952, *23*, 109-114 ; *I.J.L.*, 1953, 120. — (224) LOWE J. : *Lep. India*, 1953, *25*, 188-193 ; *I.J.L.*, 1955, 480. — (225) LOWE J. : *Lep. Rev.*, 1954, *25*, 186-199 ; *T.D.B.*, 1955, 458 ; *I.J.L.*, 1955, 228. — (226) LOWE J. : *Lancet*, 1954, 20 nov., 1065-1068 ; *T.D.B.*, 1955, 163 ; *I.J.L.*, 1955, 229. — (227) LURIDIANA N. : *G. Ital. Tuberc.*, 1957, 11/6, 383-386. — (228) MALLUCHE H. : *Arzneimittel Forsch*, 1950, 4, 1, 99-104 ; *C.A.*, 1953, 7107. — (229) MANTEGAZZA P., TOMMASINI R. : *Farmaco*, 1951, *6*, 255-258 ; *C.A.*, 1954, 5279 a.

(230) MANTEGAZZA P., TOMMASINI R. : *Farmaco*, 1951, *6*, 264-268 ; *C.A.*, 1954, 5279 b. — (231) MARAYUMA S. : *Lepro*, 1934, *5*, 29 ; *I.J.L.*, 1936, 559. — (232) MARENZI A.D., GOMEZ C.J. *et al.* : *Publ. Centro invest. Tisiol.* (Buenos-Aires), 1953, *17*, 57-65 ; *C.A.*, 1955, 14188 c. — (233) MARTIN A.R., STEWART G.P. : *Brit. J. exp. Pathol.*, 1950, *31*, 189. — (234) MASUDA, SHIMADA, NISHIMURA *et al.* : *Arch. Antibiotics* (Japan), 1951, *4*, 256-260 ; *C.A.*, 1954, 4113 e. — (235) MATSUSHIMA R. : *Kekkaku* (tuberculosis), 1953, *28*, 86-91 ; *C.A.*, 1954, 881 h. — (236) MATTA G., NUNES M.L. : *An. Azevedos*, 1950, *2*, 144-145 ; *Prod. pharm.*, 1951, 130. — (237) MAUER H. : *Z. Tuberk.*, 1952, *101*, 51-57 ; *C.A.*, 1953, 8902 c. — (238) MAUTNER H.G., KUMLER W.D., OKANO Y., PRATT R. : Antifungal activity of some substituted selenosemicarbazones and related compounds. - *Antibiotics and Chemotherapy*, 1956, 6/1, 51-55 ; *J. pharm. Belg.*, 1956, 293. — (239) MAYER R.L. : Recherches sur la chimiothérapie des mycoses et de la tuberculose. - *Rev. Méd. France*, nov. 1941, p. 3.

(240) MAYER R.L. : Advances in experimental tuberculosis. - *Proc. Rudolf Virchow Med. Soc.* (N.Y.), 1952, *11*, 7-13. — (241) MAYER R.L., EISMAN P.C. : Approaches to chemotherapy of experimental tuberculosis ; chemotherapeutic relationships between Mycobacteria and Fungi. - *Antibiotica et Chemotherapia*, Progr. 1956, *3*, 275-307. — (242) MAYER R.L., EISMAN P.C., GEFTIC S., KONOPKA E. : The antituberculosis and antileprosy activity of substituted thiocarbanilides, in particular S.U. 1906. - *Trans. VII^e Cong. Intern. Lepr.* (Tokyo), 1958, pp. 268-279 ; *I.J.L.*, 1959, *27*, 8-25. — (243) MAYER R.L., EISMAN P.C., GISI T.A., KONOPKA E.A. : *Amer. Rev. Tuberc.*, 1958, *77*, 694-702. — (244) MAYER R.L., EISMAN P.C., KONOPKA E.A. : Antituberculous activity of substituted thioureas. - *Proc. Soc. exp. Biol.* N.Y., 1953, *82*, 769-774. — (245) MAYER R.L., EISMAN P.C., KONOPKA E. : The activity of substituted thioureas in experimental tuberculosis in mice and guinea pigs. - Actas de XIII^e Conf. Intern. contra la Tuberculosis (Madrid), 1954, 26 sept. - 2 oct. — (246) MAYER R.L., KULL F.C., GRIMM M.R. : *Bacter. Proceed.*, 1954, 120, may, P 78. — (247) MAZZINI M.A., MON A.M. : *Farmacologia y Terapeutica*, 1951, *12*, 3 ; in : *La Medicina Colonial*, 1952, 20, 1, p. 88. — (248) MIDDELDORF : *Süddtsch. Apoth.*, 1950, 90, 804. — (249) MIETZSCH F. : *Z. Angew. Chem.*, 63, 195, 255.

(250) Miguez Alonso A. : A compound of D.P.T. in leprosy treatment. - *VII^e Cong. Intern. Lepr.* (Tokyo), 1958 - Abstr., p. 147. — (251) Miguez Alonso A. : *Hospital* (Brés.), 1958, *54*, 657, et *Bol. Serv. Nac. Lepra* (Brés.), 1958, *17*, 5-11 ; *I.J.L.*, 1960, 89. — (252) Miguez Alonso A. : The value of Tb I in leprosy therapy. - *VII^e Cong. Intern. Lepr.* (Tokyo), 1958 - Abstr., p. 145. — (253) Miguez Alonso A. : *I.J.L.*, 1959, *27*, 321-327. — (254) Miura Y. : *J. Biochem.* (Japan), 1950, *37*, 205-217 ; *C.A.*, 1951, 10394 b. — (255) Montestruc E., Benoist J. : *B.S.P.E.*, 1960, *53*, 13-16. — (256) Montestruc E., Benoist J. : *Arch. Inst. Pasteur Martinique*, 1960, *13*, 17-19. — (257) Montestruc E., Blaché R. : *B.S.P.E.*, 1952, *45*, 300-304 ; *I.J.L.*, 1953, 414. — (258) Moran Palacios, Such *et al.* : *Mem. VI^e Cong. Intern. Lepr.* (Madrid), 1953(p. 340. — (259) Moraz J. : Les thiosemicarbazones. - *Nouveautés méd.*, 1952, *1*, 4, p. 204.

(260) Morris C.W.J. : *Lep. Rev.*, 1954, *25*, 73-77 ; *T.D.B.*, 1954, 1069. — (261) Mosqueira Toribio, Santos Merino, Huerta Ortega : *An. r. Acad. Farm. Esp.*, 1954, *20*, 341-350. — (262) Moss D.G. : p. acetaminobenzaldehyde thiosemicarbazone, colorimetric estimation for. - *Lancet*, 1950, *259*, 570 ; *J. Pharm. London*, 1951, 120. — (263) Musante C., Fabbrini L. : *Farmaco*, 1951, *6*, pp. 22-31, 337-345 et 713-718 ; *Prod. pharm.*, 1951, 615. — (264) Nagasawa K., Ohkuma S. : *J. Pharm. Soc.* (Japan), 1954, *74*, 410-413 ; *C.A.*, 1954, 8700 b. — (265) Naguib M., Robson J.M. : *Lancet*, 1956, *270*, 411-412 ; *I.J.L.*, 1957, p. 429. — (266) Nakabayashi K. : p. acetaminobenzaldehyde thiosemicarbazone. - Japan, 1917, 30 mai 1952 ; *C.A.*, 1954, 2103 c. — (267) Nakayama T. : *Hukuoka Acta Med.*, 1953, *44*, 524-535 ; *C.A.*, 1954, 2255 g. — (268) Neipp L., Mayer R.L. : Experimental activities of new sulfonamides. - *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 1957, *69*, 448-456. — (269) Nemir R.L., Schulman I., Clemons H. : *Amer. Rev. Tuberc.*, 1950, *62*, 618-631 ; *I.J.L.*, 1951, *19*, 103-104.

(270) Neumark H.J. : *Z. Tuberk*, 1953, *102*, 303-307 ; *C.A.*, 1954, 10215 e. — (271) Nishimura S., Kono M., Aoyama N., Takahashi T. : *Lepro*, 1952, *21*, 26-29 ; *I.J.L.*, 1953, p. 130. — (272) Nobles W.L,, Burckhalter J.H. : *J. Amer. pharm. Ass.* (Sci ed.), 1953, *42*, 176-178 ; *Prod. pharm.*, 1953, 529. — (273) Noguchi T. : *Ann. Rept. Research Inst. Tuberculosis*, Kanazawa Univ., 1952, *10*, n° 2, 81-88 ; *C.A.*, 1954, 5281 b. — (273 bis) O'Byrne A. : Antithyroid substances in the treatment of leprosy. - *I.J.L.*, 1960, *28*, 401-407. — (274) Ohmaki S. : p. acetaminobenzaldehyde thiosemicarbazone. - Japan, 3877, 26 sept. 1952 ; *C.A.*, 1954, 5218 d. — (275) Ohta : *J. Pharm. Soc. Japan*, 1948, *68*, 216-217 ; *C.A.*, 1954, 3966 b. — (276) Okuzono H. : *Kumamoto Med. J.*, 1955, *8*, n° 2, 76-80 et 175-179 ; *Bull. C.N.R.S.*, 1956, *17*-134836. — (277) Ozeki I. : *Nagoya J. Med. Sci.*, 1952, *15*, 176-184 ; *C.A.*, 1954, 2913 i. — (278) Parke and Davis (Lab.) : Promin and Promizole in tuberculosis and leprosy. - Detroit 32, Michigan, U.S.A. — (279) Parrak Y. : *Farmacia*, 1953, *22*, 8, 2-5 ; *C.A.*, 1955, *49*, 5777 b.

(280) Pascal, Dubost : Dosage du Tb I dans les liquides de l'organisme. - Doc. S.P.E.C.I.A., Paris, 1953. — (281) Paulucci D.A. : *El dia Medico*, 1947, *19*, 2440. — (282) Pauly W. : *Münch. Med. Wschr.*, 1953, *44*, 1180. — (283) Pirtkien R. : *Z. ges. Exp. Med.*, 1953, *121*, 453-460 ; *C.A.*, 1954, 3573 e. — (284) Pirtkien R., Steege H. : *Z. ges. Exp. Med.*, 1953, *122*, 270-284 ; *C.A.*, 1954, 13994 i. — (285) Poppe H., Hinrichs K., Steyer H., Weidemann H. : *Naunyn-Schmiedebergs Arch. Exp. Pathol. Pharmakol.*, 1954, *222*, 598-602 ; *C.A.*, 1954, 12311 d. — (286) Poppe H., Weidemann H., Hinrichs K., Steyer H. ; *Arch. Exp. Path.*, 1955, 224/2, 145-148 ; *C.A.*, 1955, 4881 c. — (287) Pro Pharmacopœa : *A.P.F.*, 1951, *9*, 369. — (288) Puetzer B., Hamlin W.E., Katz L. : *J.A.C.S.*, 1951, *73*, 2958 ; *Farmaco*, 1951, 795. — (289) Ravina A. : *Presse médicale*, 30-9-1950, n° 60.

(290) Ravnay Th., Forro L., Szegö L. : *Z. Tuberk.*, 1954, *104*, 249-255 ; *C.A.*, 1954, 10917 b. — (291) Recordati A., Lawendel J.S., Riguzzi W. : *Farmaco*, 1951 *6*, 216-217. — (292) Renovanz H.D., Gerhartz H. : *Beitr. klin. Tuberk.*, 1953, *108*, 265-277 ; *C.A.*, 1954, 10917. — (293) Reviriego A.J., Suarez C.V. : *Prensa med. Argent.*, 1952, *39*, 1187-1191 ; *I.J.L.*, 1952, 558. — (293 bis) Rhodes-Jones R. : *Lep. Rev.*, 1960, *31*, 200 ; *T.D.B.*, 1960, 1180. — (294) Richter J. : *Z. anal. Chem.*, 1954, pp. 277-279 ; *C.A.*, 1954, 10996 e. — (295) Risaliti A., Lolli L. : *Farmaco*, 1957, *12*, 705-711 ; *Prod. pharm.*, 1958, 462. — (296) Rist N., Grumbach F., Libermann D. : *Presse médicale*, 1959,

67, 14 (21 mars). — (296 bis) ROBBA M. : *A.P.F.*, 1960, *18*, 519-527. — (297) ROLLE M., MAYR A. : *Arch. Hyg.*, 1951, *135*, 23. — (298) ROMUALDI G., CORTI L. : *Rass. Fisiopatol. Clin è Terap.* (Pisa), 1950, *22*, 577-585. — (299) ROMUALDI G., CORTI L., MORI S. : *Rass. Fisiopatol. Clin. e Terap.* (Pisa), 1951, *23*, 307-317 ; *C.A.*, 1953, 11557 g.

(300) Sr. Ross H. : Blood and urine concentration of promin, diasone and promizole in the treatment of leprosy. - *I.J.L.*, 1947, *15*, 236-245. — (301) ROSS INNES J., SMITH M., HARDEN-SMITH W. : *East African Med. J.*, 1957, *4*, 395-402 ; *I.J.L.*, 1957, 422 ; *B.I.P.*, 1958, 1971. — (302) ROSS INNES J., SMITH M., ARDEN-SMITH W. : *Fontilles*, 1958, *4*, 379-387. — (303) ROY A.T. : *Lep. India*, 1954, *26*, 9-13 ; *T.D.B.*, 1954, 598. — (304) ROY A.T. : *Lep. India*, 1955, *27*, 187-193. — (305) RUDCHENKO S.H., TUMASHEVA N.I., SLUVKO Z.A. : Primenie tibiona pri lepre. - *Vestnik Venerologia I Dermatologia* (Moskva), n° 2, mars-avril 1955, pp. 34-36. — (306) RYRIE G.A. : *Lancet*, 1950, 2, 286-288 ; *I.J.L.*, 1951, 102. — (307) SAGHER F. — *Dermatologica*, 1951, *103*, 286-313. — (308) SAGHER F., BRAND N. : *I.J.L.*, 1953, *21*, 161-167 ; *T.D.B.*, 1954, 276. — (309) SAH P.P.T., SAH H. : *Arzneimittel Forsch*, 1958, *8*, 172-175 ; *Prod. pharm.*, 1959, 189.

(310) SAITO S. : *Hirosaki Med. J.*, 1952, *3*, 181-185 ; *C.A.*, 1954, 2255 d. — (311) SANDRI : *Brit. Abstr. C*, 1952, 99. — (312) SASAKI : *C.A.*, 1954, 7790 c (résumé). — (313) SATO Y. : *Japanese J. Dermat. and Urol.*, 1938, *43*, 71-72 ; *I.J.L.*, 1940, 554. — (314) SAVINI : *C.R. Soc. Biol.*, 1950, *144* 1310-1313. — (315) SCHEEL M. : *Haùtarzt*, 1956, *7*, 283 ; *I.J.L.*, 1956, 354. — (316) SCHMID K. : Les thiocarbanilides, un nouveau groupe de substances antituberculeuses et antilépreuses. - *VII^e Cong. Intern. Lepr.* (Tokyo), 1958 - Abstr., p. 196. — (317) SCHMID K. Etudes sur la résorption, la distribution, la destinée et l'excrétion du Ciba, 1906. - *VII^e Cong. Intern. Lepr.* (Tokyo), 1958 - Abstr., p. 198. — (318) SCHMID K., TRIPOD J. : Experimental Investigation of the absorption and excretion of Ciba, 1906 (D.P.T.). - *Lep. Rev.*, 1959, *30*, 85-97, et *Trans. VII^e Cong. Intern. Lepr.* (Tokyo), 1958, 265-267 ; *I.J.L.*, 1960, 89. — (319) SCHMIDT W. : *Beitr. klin. Tuberk.*, 1953, *108*, 227-236 ; *C.A.*, 1954, 10917 c.

(320) SCHNEIDER J. : Sulfones et sulfamides dans la lèpre. - *Bull. Méd. A.O.F.* (Dakar), 1949, numéro spécial, Journées Méd. de Bobo-Dioulasso, pp. 123-126 ; *T.D.B.*, 1950, p. 758. — (321) SCHNEIDER J. : Etat actuel de l'expérimentation de nouvelles thérapeutiques de la lèpre. - *Rev. bras. leprol.*, 1950, *18*, 186-205 ; *I.J.L.*, 1951, 379. — (322) SCHNEIDER J., LANGUILLON J., CLARY J. : Traitement de la lèpre par un nouveau sulfamide : la sulfaméthopyrazine. Premiers résultats. - *B.S.P.E.*, 1959, *52*, 47-52. — (323) SCHNEIDER J., LANGUILLON J., CLARY J., BOISSAN R., PICART P. : Traitement de la lèpre par la sulfaméthopyrazine employée par voie orale et sous forme de suspensions injectables. - *B.S.P.E.*, 1960, *53*, 173-179. — (323 bis) SCHNEIDER J., LANGUILLON J., CLARY J., PICART P., BOISSAN R.H. : Traitement de la lèpre par un sulfamide-retard : la sulfaméthopyrazine. - *Méd. trop.*, 1960, *20*, 543-564. — (324) SCHNEIDER J., LAVIRON P., LAURET L., BASSET A. : Traitement de la lèpre par le thiosemicarbazone (ou Tb I). Résultats d'une première expérimentation de 11 mois. - *B.S.P.E.*, 1950, *43*, 733-739 ; *I.J.L.*, 1952, 160. — (325) SCHRAUFSTATTER : *Z. Naturf.*, 1950, 5 *b*, 190. — (326) SCHUJMAN S. : *I.J.L.*, 1952, *20*, 31-37. — (327) SCHUJMAN S. : *Arch. argentina Dermat.*, 1952, *2*, 68-69 ; *I.J.L.*, 1952, 405. — (328) SCHUJMAN S. : *Arch. argentina Dermat.*, 1953, *3*, 7-25 ; *I.J.L.*, 1954, 109. — (329) SCHUJMAN S. : *Mem. VI^e Cong. Intern. Lepr.* (Madrid), 1953, pp. 183-197, et *Prensa med. Arg.*, 1955, 42 (3), pp. 183-190.

(330) SCHUJMAN S. : *Leprologia*, 1957, *2*, 54-61 ; *I.J.L.*, 1959, 93. — (331) SCHUPPLI R. : Weitere Untersùchungen über die Wirkùng des Cibazols bei Lepra. - *Dermatologica* (Bâle), 1946, 93, n° 6, 313-336. — (332) SHARP E.A., PAYNE E.H. : The present status of the sulfones in therapy. - *I.J.L.*, 1948, *16*, 157-172 ; *T.D.B.*, 1949, 49. — (333) SHELL J.W., POE C.F., WITT N.F. : Propriétés cristallographiques optiques de quelques agents chimiothérapeutiques utilisés contre la tuberculose. - *Mikrochim. Acta*, 1957, n° 3/4, 501-505 ; *Prod. pharm.*, 1958, 313. — (334) SHINGU R. : Sulphur treatment. - 7^e Ann. Meet. Jap. Ass. Lep., Okayama, 1934. — (335) SHIONUMA E. : Sulphur treatment of leprous eye diseases. - 7^e Ann. Meet. Jap. Ass. Lep.,

Okayama, 1934. — (336) SINHA S.C.P. : *Indian J. Med. Sci,* 1955, 9, 3, 124-125 ; *T.D.B.,* 1955, 787. — (337) SNOW G.A. : *Biochem. J.,* 22 mars 1956. — (338) SOUZA LIMA L., CASTRO CERQUEIRA G. : Terapeutica experimental da lepra pella solutiazomida. - *Rev. bras. leprol.,* 1945, *13,* 97 ; *I.J.L.,* 1948, 412. — (339) SPINKS A. : The estimation of some thiosemicarbazones and their blood concentrations in experimental animals. - *Brit. J. Pharmacol.,* 1949, *4,* 254-259 ; *C.A.,* 1949, 687.

(340) STURM A., WERNITZ W. (Résultats de recherches quantitatives sur le Conteben et conclusions d'ordre thérapeutique). - *Dtsch. med. Wschr.,* 1951, *76,* 705-709 ; *Prod. pharm.,* 1952, 187. — (341) SUMMENT P. : *Dermat. Wchenschr.,* 1935, *101,* 1002 ; *I.J.L.,* 1936, 543. — (342) TAGO K., NISHIMURA T. : *Chemotherapy* (Japan), 1954, 2, 157-161 ; *C.A.,* 1955, 3411 e. — (343) TAKASE K., TANAKA E. : 6 Meet. Ann. Jap. Assoc. Lep., 1933 (Sulphur treatment). — (344) TAKAYAMA Y., YASUMOTO K. : *Lepro,* 1953, *22,* 18-22. — (345) TANIMURA T., NISHIMURA S. : *Med. J. Osaka Univ.,* 1953, 3, 675-684. — (346) TANIMURA T., SHIMIZU Y., NISHIMURA S., KONO M. : *Lepro,* 1951, *20,* 203-206 ; *I.J.L.,* 1952, 406. — (347) TANIOKU K. : *Lepro,* 1949, *18,* 102-105. — (347 bis) TARABINI CASTELLANI G., DIRECTOR L.D., MARINO G. : Tratamiento de la ulcera perforante hanseniana con el Madribon. - *Fontilles,* 1960, *5,* 2, 145-150. — (348) TEFAS D., BERECHET A., CHIRITA C., VOICU A. : Contribution à l'étude des dérivés du type thiouréique, doués d'activité antituberculeuse. - *A.P.F.,* 1960, *18,* 37-45. — (349) TICE L.F. : New Drugs of 1958. — *Amer. J. Pharmacy,* 1959, février, pp. 46 et suivantes. — (349 bis) TAMEMASA O., TSUTSUMI S., WATANABE T. : Studies on antimycobacterial substances. 3) On p,p'-diaryl-thiourea derivatives. - *Lepro,* 1959, *28,* 279-283 ; *I.J.L.,* 1960, 339.

(350) TOYOSHIMA S., HUJIMOTO Y., ISOZAKI T. : Toxicity decrease of p. acetylamidobenzaldehyde thiosemicarbazone. - *Japan J. Pharm. and Chem.,* 1952, *24,* 595-604 ; *C.A.,* 1953, 5566 g. — (351) TRAUTWEIN H. : The mechanism of action of Tb I. - *Arzneimittel Forsch.,* 1950, 4 ,1, 95-98 ; *C.A.,* 1953, 7107. — (352) TRAUTWEIN H., GLATTKOWSKI H. : *Beitr. klin. Tuberk.,* 1956, *115,* 246-258 ; *B.I.P.,* 1956, 2599. — (353) TYUMA I., KAWASHIMA S., TSUJII T. : Colorimetric determination of thiosemicarbazone derivative by (2-diethylaminoethyl) 1-naphtylamine oxalate. - *J. Nara Med. Ass.,* 1952, *3,* n° 4, 32-34 ; *C.A.,* 1953, *47,* 5075 c. — (354) TYUMA I., SHIMAKOSHI Y. : *J. Nara Med. Ass.,* 1952, *3,* n° 4, 30-31 ; *C.A.,* 1953, 5075 d. — (355) UOTA H., YANAHASHI N. : p. acetamidobenzaldehyde thiosemicarbazone. - Japan, 3232 (22 août 1952) ; *C.A.,* 1954, 2774 h. — (356) VALENTINETTI E.A. : *Arch .argentinos Dermat.,* 1953, *3,* 294-295 ; *I.J.L.,* 1954, 110. — (357) Van ARKEL : *Festschrift Paul Casparis,* 1949, 13-19 ; *C.A.,* 1950, 9624 d. — (358) Van ARKEL C.G., MEYST M. (Chemical properties of promizole). - *Pharm. Weekbl.,* 1949, *84,* 465-469 ; *C.A.,* 1949, 8615 d. — (359) Van BREUSEGHEM R. : *B.S.P.E.,* 1958, *51,* 793-814.

(360) VEGAS M., CONVIT J., MEDINA J.A., DE BLOMENFELD E. : *I.J.L.,* 1950, *18,* 451-455. — (361) VEGAS M., CONVIT J., MEDINA J.A., DE BLOMENFELD E. : *Mem. VI^e Cong. Intern. Lepr.* (Madrid), 1953, pp. 289-294 ; *I.J.L.,* 1953, 568. — (362) VINNICOMBE J. : *Antibiot. Med.,* 1958, 5/7, 474-476. — (363) WADÉ (Fodé) : Contribution à l'étude du traitement de la lèpre par la thiosemicarbazone (Tb I). - *Thèse Doct. Méd. Paris,* 1955. — (364) WAGNER W.H., VONDERBANK H. : *Arb. Paul-Ehrlich-Inst., Georg-Speyer-Haus, u. Ferdinand-Blum-Inst.,* Frankfurt a.-M., 1951, n° 49, 98-109 ; *C.A.,* 1954, 5270 i. — (365) WALTER P. : *Ztschr. f. Hals-, Nasen-, und Ohrenheilk.,* 1950, 2, 218-219. — (365 bis) WECHSELBERG K. : *B.I.P.,* 1959, 59.10212. — (366) WEINSTEIN L., CHANG T.W., MURPHY E.B., HUDSON J.B. : Sulfathiourée. - *Antibiotics and Chemotherapy,* 1956, *6,* 7, 429. — (367) WEISSBECKER L. : *Dtsch. med. Wchenschr.,* 1954, *79,* 1843 ; *Boll. Chim. Farm.,* 1955, 469. — (368) WELSCH M., BUU-HOI N.P., DANTHINNE P., XUONG N.D. : Structure moléculaire et activité dans le groupe des dérivés de la thiourée. - *Experientia,* Suisse, 1956, *12,* n° 3, 102-103 ; *B.I.P.,* 1956, 2579. — (369) WELSCH M., BUU-HOI N.P., DECHAMPS G. *et al. : C.R. Acad. Sci.,* 1951, *232,* 1608 ; *Prod. pharm.,* 1952, 133.

(370) WELSCH M., BUU-HOI N.P., DECHAMPS G. *et al. : C.R. Acad. Sci,* 1952, *234,* 1232. — (371) WERNITZ W. : Eine photometrische Nachweismethode des Tb I (698) im Harn. - *Klin. Wochenschr.,* 1950, 200-201. — (372) WHEATE

H.W. : *Lep. Rev.*, 1957, *28*, 124-129 ; *I.J.L.*, 1959, 93 ; *T.D.B.*, 1957, 1321. — (373) WILDE W. (Identification of Tb I/698 in body fluids and secretions). - *Med. Monatsschr.*, 1950, *4*, 106-107 ; *C.A.*, 1950, 4536. — (374) WOLLENBERG O. (The colorimetric determination of thiosemicarbazone in urine). - *Dtsch. med. Wschr.*, 1950, *75*, 899-902 ; *C.A.*, 1950, 8985 g. — (375) WOLLENBERG O. (Determination volumétrique des thiosemicarbazones, particulièrement le Conteben, dans les tablettes). - *Arch. Pharm.*, 1951, 284, 80 ; *C.A.*, 1951, 7749. — (376) XUONG N.D. : *C.R. Acad. Sci.*, 1955, *240*, 1378-1380. — (377) YABUTA S. : p. acetamidobenzaldehyde thiosemicarbazone. - Japan, 2669 (18 juillet 1952) ; *C.A.*, 1954, 2103 h. — (378) YAJIMA R. : Sulphur hot-spring bath, therapeutic effects. - 7e Ann. Meet. Jap. Ass. Lep., Okayama, 1934. — (379) YAMABE S. : *Japan J. Pharm. and Chem.*, 1950, *22*, 23-26 ; *C.A.*, 1951, 4887 e.

(380) YASUMOTO K. : *Lepro*, 1951, *20*, 106-108 ; *I.J.L.*, 1952, 423. — (381) YASUMOTO K., HIRAMOTO T. : *Lepro*, 1952, *21*, 23-35. — (382) YOSHIDA K. : *Ann. Rept. Research Inst. Tuberc. Kanazawa Univ.*, 1953, *11*, 109-124 ; *C.A.*, 1954, 10837 b. — (383) YOSHINAGA T., KAKU T. : *Lepro*, 1956, *25*, 25-30 ; *I.J.L.*, 1956, 504. — (384) YU-CHUNG CHANG, CHI-LI WANG, SUH-LAN WOO. — Comparison of three volumetric methods for the determination of Tibione. - *Acta Pharm. Sinica*, 1957, *5*, 17-22.

CHAPITRE IV

AGENTS CHIMIQUES DIVERS

« C'est, bien entendu, la question du traitement qui a fait, pour la lèpre, l'objet des plus nombreuses publications au cours de ces dernières années... L'oubli dans lequel elles ont sombré doit d'ailleurs être un enseignement. »

J. GATÉ - J. ROUSSET.

De nombreux corps chimiques ont été expérimentés dans la lèpre ; avec le recul du temps, il semble qu'ils se soient montrés presque tous sans activité vraie ; certains dérivés arsenicaux ou iodés, des colorants ont eu pendant un temps une place de choix dans la thérapeutique.

La chimiothérapie de la lèpre a été marquée par la chimiothérapie antisyphilitique. La coexistence de ces deux affections a toujours été fréquente et l'on espérait en traitant l'une pouvoir atteindre l'autre. Les réactions sérologiques de la syphilis sont souvent positives dans la lèpre. Ce fait a prêté à bien des discussions ; il est à la base de l'application à la lèpre des médicaments antisyphilitiques.

Avec les tuberculostatiques de synthèse et les antibiotiques d'origine fongique, les essais dans la lèpre humaine, très souvent, se sont montrés décevants.

A. — MINERAUX ET DERIVES

a) Eaux thermales

Il existe peu de documents sur les eaux thermales réputées antilépreuses. En plusieurs points du globe les lépreux ont eu recours à des eaux sulfureuses (a). LAFFITTE (b) cite l'eau de Mansara au Soudan : les lépreux payent 5.000 cauris pour boire l'eau d'un puits de ce village et l'employer en lotions pendant une semaine. A Java, les bains dans les eaux chaudes bicarbonatées et pétrolifères de Pelantoegan jouissent d'une grande renommée. JEANSELME cite également des eaux ferrugineuses, cupriques et arsenicales.

(a) Cf. Introduction du chapitre « Médicaments dérivés du soufre ».

(b) Cf. n° 71, chapitre « Drogues végétales ».

b) Mercure

Le plus ancien médicament chimique paraît être le *mercure*, employé contre la lèpre, en frictions, dès le Moyen Age et à la Renaissance (Paracelse) (c). Les sels de mercure furent repris par Beauperthuy, Danielssen, Ehlers, Haslund, Leloir, Vidal, Petrini, Glück, Meyer (c) (322). En 1896, Crocker (112) considérait le sublimé comme un médicament d'avenir.

En 1925, le *mercurochrome* était essayé à Carville. Il fut repris quelques années plus tard aux Indes, par Muir et Chatterjee (360) (361) (85), par Rao et Roy (422). Emerson et Salle (154) lui trouvaient une grande activité sur la souche acido-résistante dite « Mycobacterium lepræ hominis » de Walker. Mais ce colorant mercuriel produisait de fortes irritations des reins. La préparation « Hg 33 » était une solution de 2-myristoxymercuri-3-hydroxybenzaldéhyde dans l'huile d'Hydnocarpus ; elle permettait souvent la négativation du Wassermann (Muir [c]).

Le *merthiolate* (éthylmercurithiosalicylate de sodium), assez actif *in vitro* sur des macérations de lépromes, a été injecté à des malades par voie veineuse à la dose de 500 mg (8) (V).

c) Arsenic

C'est un des vieux médicaments de la lèpre ; Alibert (d) le citait déjà en 1818. Le *silbersalvarsan*, l'*arrhénal*, l'*hectine*, l'*atoxyl*, la *tryparsamide*, l'*arséno*, le *novar*, le *sulfar*, le *léprarsol*, et surtout l'*éparséno* ont été injectés aux lépreux (XLVII) (152) (240) (53) (429) (507) (504) (247) (302) (123) (428). Le Salvarsan, qui se montrait bactéricide sur la souche de Walker (154), fut longtemps utilisé ; mais il n'était pas plus actif contre la lèpre humaine (c) que dans la « lèpre » murine (451 *bis*). Le succès de l'éparséno en Egypte serait dû au fait que la lèpre y est souvent compliquée de syphilis (380 *bis*). Labernadie (279) considère l'éparséno comme un produit dangereux. « L'emploi de médicaments qui peuvent provoquer des névrites ne me paraît pas indiqué dans une infection dont l'un des caractères essentiels est la lésion des nerfs périphériques », dit Jeanselme, qui conseille l'arsenic à petites doses, comme tonique.

Il y a quelques années Pestel et Ravina (410) présentaient le *p.arsénophénylamino-1-2-éthyl* comme actif à la fois contre l'amibiase et la lèpre.

d) Antimoine

Cawston a été le principal promoteur des traitements antimoniaux (68) (69). Archibald (20), Rodriguez (431), Hoffmann (256), Muir (355), Paldrock (397), Hasseltine (c) Labernadie (279), Barret-Heggs (31), Chala Ignacio (73), Davison (120) ont observé des résultats variables avec l'*antimoine colloïdal*, le *sulfure d'antimoine colloïdal*, l'*émétique*, le *stibényl*, l'*oscol*, le *stibosan*, le *néostibosan*, la *fouadine* ou encore un dérivé organique de l'antimoine et de l'arsenic (275). La présence d'albumine dans les urines a souvent été notée.

(c) Jeanselme : La lèpre (XLVII).
(d) Alibert : Cf. n° 2, chapitre « Drogues végétales ».

Une seule indication de l'antimoine a subsisté : la *réaction lépreuse* (e) ; STEIN a établi en 1931 la posologie de l'émétique (f), telle qu'elle est encore appliquée actuellement pour le traitement des R.L. (471).

e) Or

L'or, en particulier sous forme de dérivés organiques, eut la même vogue dans la lèpre que dans la tuberculose. Plus spécialement indiqué dans les lèpres oculaires (XLVII), il a été administré par de nombreux léprologues, avec des résultats plus ou moins bons, sous forme d'*or colloïdal*, de *Sanochrysine* (*Crisalbine*), de *Triphal*, de *Krysolgan*, de *Lopion*, surtout de *Solganal* et de *Solganal B* dont l'indice chimiothérapique est élevé (451) (506) (158) (163) (164) (479) (24) (257) (356) (3) (145) (499) (96) (526) (220) (223) (395) (396) (401). L'acide aurothiophénolcarbonique (Gurgol, Organosol) était le principal dérivé aurique employé au Japon (448) (522) (519) (493) (494) (495) (362) (365) (384) (248). PALDROCK (398) (399) avait institué un traitement spécial dont le principe était le suivant : destruction de l'enveloppe des bacilles par la neige carbonique en applications locales et intervention, dans un deuxième temps, du Solganal ou du Lopion sur ces bacilles privés de leur bouclier.

Les expériences faites par TISSEUIL sur la « lèpre » murine (LXXX *bis*) (478) ont montré l'inactivité du *chaulmoograte d'or* et l'effet aggravant de l'*ionisation* d'un sel d'or ou d'argent. En revanche l'ionisation de *cuivre* montrait une certaine activité et l'ionisation de *soufre* paraissait retarder la marche de la maladie.

Il y a quelque temps encore SCHEEL (454) préconisait l'association d'un composé *aurobismuthique* aux différents traitements classiques actuels.

f) Sels métalliques divers

La thérapeutique du guérisseur PEN, au Cambodge, telle que l'a rapportée MENAUT, comprenait, entre autres, le *sulfate de cuivre* en pansements sur les ulcérations lépreuses (313). De nombreux essais, qui n'ont plus aujourd'hui qu'un intérêt documentaire, ont été faits avec des préparations cupriques : *cuivre colloïdal, hyposulfite, sulfate, citrate, cyanure, cinnamate de cuivre, « cuproiodase » « cuprocyan », « Zimbyl-cuivre »* (g) (146) (146 *bis*) (402) (171) (174) (425) (XLVII). Parfois le cuivre a été associé aux colorants (201).

Sur l'infection humaine comme sur l'infection murine d'autres tentatives, desquelles aucune conclusion utile n'a été tirée, ont mis en œuvre : le *bismuth* (308) (146) (454) (428) (93), et aussi :

— Le *cadmium*, qui semble actif sur l'infection à bacilles de Stéfansky (216) et dont l'iodure, associé à l'or, au calcium, au strontium et à l'urotropine par M. MAIGRE, sous le nom de « Cadior » a été expérimenté par LAGOUDAKY en 1939 (280) et ensuite par la mission d'Adzope (Côte-d'Ivoire) ;

(e) M.F. LECHAT a publié en 1957 (LV) une excellente étude sur le traitement de la réaction lépreuse.

(f) Il semble utile de rappeler que l'émétique doit être employé en solutions très fraîches ; SOMMERS et WHITTET (464) ont étudié récemment les effets de la stérilisation et de la conservation sur la toxicité de ce sel.

— L'*argent*, le *platine*, le *plomb* (c) ;

— Le *manganèse* (146) (g), le *nickel*, le *cobalt* (216) (476), le *fer* (60), le *titane* (216), l'*aluminium* (95), le *molybdène*, le *tungstène*, le *vanadium* (411) (216) (95), le *cérium*, l'*yttrium*, le *glucinium*, le *zirconium*, le *rubidium*, le *thallium* (95) (93) (381), l'*iridium* (177), le *tellure* (h) (306) (470), le *sélénium* (95). Certains séléniures organiques préparés par Fourneau paraissent agir sur la « lèpre » murine (44). Chorine (93) a observé l'activité bactéricide d'une suspension d'*oxyde d'uranium* sur Mycobacterium lepræmurium : les bacilles sont tués, mais l'emploi du métal est limité par sa forte toxicité.

L'*acide osmique*, connu pour ses propriétés tinctoriales sur les graisses, a été expérimenté par Lindsay contre les algies lépreuses (295).

Emerson et Salle, sur culture de Mycobactéries « léproïdes » souche Walker, ont décrit une activité importante de certains composés organiques de *cuivre*, d'*argent*, d'*or*, d'*antimoine*, de *mercure*.

Féron avait institué une thérapeutique de choc à base d'injections intrarachidiennes de différentes substances, notamment de métaux à l'état colloïdal (173).

Le *magnésium*, sous forme de silicate hydraté, faisait partie des trente-six remèdes chinois de Dom Sauton (452). Le *chlorure de magnésium injectable* (12 mg par semaine), associé au bleu de méthylène, fut essayé aux Etablissements français des Indes en 1940, avec succès semble-t-il (i).

En 1929, Haslé (242) avait injecté dans les veines des lépreux malgaches du *chlorure de calcium* et avait recommandé ce sel comme médication complémentaire ; une explication de la lèpre par carence calcique fut tentée par Ferrier (176) qui proposa de la traiter par un régime recalcifiant. Si la thérapeutique calcique eut quelques adeptes (148) (406), Van Breuseghem (500) la considéra comme inefficace.

Les bains chauds bicarbonatés ont été conseillés en complément de la médication chaulmoogrique (10) et, en 1935, Greco (232) préconisait l'alcalinothérapie. Le *tartrate de sodium* aurait, selon Aoki, une action alors que la combinaison potassique serait inactive (Klingmüller) (g). Le *cyanure de potassium* intraveineux aurait eu, d'après Gaucher, des effets favorables (210).

L'*iode* métalloïdique, essayé par Berny chez le rat (42), a été parfois administré à des lépreux (485) (32) (501) et l'*iodure de potassium* fut très largement utilisé. Jeanselme (c) a consacré près de trois pages de son livre à la thérapeutique iodurée. Danielssen en fut le premier promoteur et nombreux sont les léprologues qui l'ont suivi [Hansen, Looft, Marchoux (304) et surtout Muir (355) (357) (358)]. Selon Lagarde (j) l'iodure prépare le malade à l'action du bleu de méthylène. L'iodure de potassium a la propriété de déclencher la réaction lépreuse ; or,

---

(g) Cités par V. Klingmüller (LI).

(h) Voir également : *Revue Coloniale de Médecine et Chirurgie* 1940, *12*, page 246 (Commission consultative de la lèpre au ministère des Colonies).

(i) Voir : *Rev. Col. Méd. Chir.* 1940, *12*, 208-218.

(j) Voir : *Rev. Col. Méd. Chir.* 1939, *11*, pp. 182.

fréquemment, on a pu constater une amélioration du cours de la maladie à la suite des réactions. Récemment encore Floch posait cette question : « Doit-on provoquer des réactions lépreuses à titre thérapeutique ? » (192). Cette conception semble pour le moins hasardeuse car la méthode n'est pas sans danger (527) (358) (512). Muir conseillait de limiter les réactions en associant l'émétique à l'iodure (355). L'iodure servait aussi de test de guérison (328) : lorsque l'absorption du médicament n'était suivie d'aucune éruption le malade était considéré comme guéri. Selon Melamed (311) le *thiocyanate de potassium* peut aussi provoquer ou aggraver la réaction lépreuse : cet auteur explique l'action des iodures et des thiocyanates par leur influence sur la perméabilité cellulaire, vasculaire et interstitielle et aussi, probablement, sur le collagène. Dans la « lèpre » du rat l'iodure de potassium, utile au début, activerait ensuite l'évolution de la maladie (478 *bis*), tandis que le *lipiodol* serait inactif.

L'*ionisation d'iode* a été préconisée pour assouplir les cicatrices, ainsi que dans la névrite hypertrophique chronique (c). L'ionisation d'iodure de potassium ou de chlorure de calcium aurait un effet favorable, notamment sur les griffes irréductibles (367).

B. — PRODUITS ORGANIQUES VARIES

a) Colorants

1. - Bleu de méthylène.

En 1894, au moment où Ehrlich tentait les colorations vitales et les première ébauches de la chimiothérapie, un médecin de la Marine, Gallay (200) eut l'idée d'employer le bleu de méthylène chez des lépreux de Pondichéry. Ces essais, négatifs, tombèrent dans l'oubli et, en 1927, ce colorant fut repris par Couto (111) et par Rangel (420).

Mais le grand promoteur de la « céruléothérapie » fut Montel qui en étudia la tolérance, en fixa le mode d'administration (voie veineuse) et la posologie (335) (336) (338) (339) (340) (347). Afanador (2) confirma les premiers résultats favorables de Montel et cette thérapeutique tenta un grand nombre de léprologues qui y eurent recours avec plus ou moins de succès (144) (147) (124) (291) (370) (324) (309) (465) (172) (227) (105) (363) (57) (52) (37) (383) (321) (229) (45) (283) (298) (25) (38). Certains auteurs utilisèrent ce colorant seul, d'autres en association, avec les chaulmoogriques en particulier (338) (340) (343) (412) ; ceci pourrait expliquer les différences d'appréciation sur l'activité du bleu. Les poussées évolutives seraient favorablement influencées par ce colorant. Les accidents observés (18) seraient dus à des impuretés (344). L'effet psychologique n'est pas négligeable : les lésions sont colorées en bleu dès la vingtième injection (2) (291). Les tissus lépreux auraient-ils perdu la possibilité de réduire le bleu en leuco-dérivé ? Non, ce sont les bacilles qui fixent le bleu par coloration vitale (416) (305) (291) ; ce colorant aurait même une action directe, *in vivo*, sur le bacille de Hansen (290).

Toutefois Berny (43), puis Dharmendra et Mukerji (130) montreront que le bleu de méthylène n'atténue pas la virulence du bacille de Stéfansky. Tisseuil, qui l'expérimente en injections intradermiques dans les taches tuberculoïdes, ne lui trouvera aucune action (483). Chez les lépreux à peau claire, l'injection de bleu permet toutefois, pensent

certains, de poser un diagnostic précoce, d'où son intérêt dans la lèpre *incipiens* (474) (218) et dans le diagnostic différentiel (102 *bis*).

Le bleu de méthylène a été associé à l'oxygène sous pression (393), au glucose (179), ou encore à d'autres colorants (348) (134) (135) (359). En 1953, Gans (201) rapportait les succès qu'il avait obtenus aux Indes, de 1934 à 1939, avec le bleu de méthylène associé au cuivre. A l'heure actuelle, le bleu est encore employé dans le traitement des réactions lépreuses, des douleurs névritiques et articulaires.

2. - Autres colorants (k).

Presque tous les colorants sont tombés dans l'oubli ; il semble utile cependant d'énumérer, pour mémoire, ceux qui ont servi à des expériences cliniques :

— La *fuchsine* basique par voie externe (126) ; il était bien naturel de l'essayer étant donné ses propriétés tinctoriales sur les mycobactéries ;

— L'*éosine*, la *fluorescéine*, l'*érythrosine* (153) (168) (134) (135) (97) (56) ;

— Le *vert brillant*, le *cristal violet*, le *bleu de Bonney* (439) (289) (421) (104) ;

— Le *violet de gentiane* (234), le *rouge neutre* qui a la propriété de teindre électivement les lésions (348) (350), le *rouge de phénol* (505) ;

— La *phénolsulfonephtaléine* (346), le *bleu de trypan* (56) (337) (440) (359) (421) ;

— Le *rubrophène* (333) (385), la *trypaflavine* et la *gonacrine* (455) (221) (170) ; Fernandez et Schujman, qui expérimentaient des colorants d'aniline, les trouvaient inférieurs au chaulmoogra (169).

Parmi les dérivés récents à propriétés antituberculeuses, le *B 283* (2-anilino-3-imino-5-phénylphénazine), inactif d'autre part sur l'infection de la souris à bacilles de Stéfansky (78), aurait causé des améliorations cliniques et bactériologiques chez quelques lépromateux (5). Dans ce même groupe de la phénazine le *B 663* de Barry, dérivé coloré, mérite, selon Buu-Hoï (l), d'être étudié dans la lèpre humaine en raison de son affinité pour les lipoïdes. Ce produit s'accumule dans les tissus et son activité antituberculeuse est voisine de celle de l'isoniazide (382).

Au Congrès de Tokyo de 1958, Miyasaki (327) a proposé un colorant nommé *Neocyancor* (k), de la série des cyanines. Ce dérivé, qui s'emploie à des doses infinitésimales (1 mg ou moins) fournirait des résultats intéressants dans la lèpre, en « sensibilisant à l'action énergétique des infrarouges les systèmes de défense » [Infrared Photosensitizing Dyestuffs (P.D.)].

b) Divers

L'*iodoforme* en solution huileuse fut préconisé au début du siècle, au moment où la thérapeutique chaulmoogrique était encore hésitante (132) (334).

(k) Voir également chap. « Thérapeutique et SRE ».
(l) Buu-Hoï : XXII *b*.

Autrefois Danielssen, Hansen et d'autres auteurs cités par Jeanselme (m) avaient obtenu des succès avec le *salicylate de soude*, qui fut repris récemment par Montestruc pour le traitement des réactions lépreuses (351). Le *phénol* aussi était employé ; il tomba en désuétude, puis fut de nouveau expérimenté vers 1936 (417) ; le *thymol*, le *menthol*, le *camphre* ont été aussi conseillés (390) (438) (m). Les bons résultats obtenus par Hamzah avec le thymol furent mis en doute par Kits Van Heyningen (276), par Heinemann (245). Chez le rat « lépreux » le *bornéol* ralentirait l'évolution de la maladie (44). La *créosote*, le *gaïacol* servent encore actuellement d'adjuvants dans les préparations chaulmoogriques. La *résorcine*, qui fut aussi introduite dans les huiles antilépreuses (Mercado, Heiser), a été étudiée par Montel sous forme d'injections intraveineuses. Mais les améliorations observées au début du traitement n'entravaient pas le cours de la maladie (349).

Unna a eu recours à l'*ichtyol*, Kalindero au *pétrole* (m) et, dans un passé moins éloigné, Golovine au *xylol* injecté dans les taches tuberculoïdes (222). Kouznezoff (278) a conseillé l'*huile de Naphtalan*, huile lourde du Caucase, qui ne contient ni pétrole, ni paraffine, ni benzène, mais des *oléfines*, des composés oxygénés aromatiques, du soufre. Les lépreux s'y baignaient et se séchaient au soleil. Ces bains produisaient une réaction thermique, des sueurs profuses et, finalement, auraient eu un effet favorable sur le cours de la maladie. Jeanselme (m) a cité également les bains dans les eaux chaudes bicarbonatées et pétrolifères de Pelantoegan (Java). Pourquoi, après tout, ne pas essayer l'*eau distillée*, pensait Tisseuil en 1935 (480) ? Ce qu'il fit. Sur deux cas, lesquels, en un mois, après une dizaine d'injections intraveineuses, étaient très améliorés. En 1937, l'*Hydrol* (eau distillée) avait donné 22 p. 100 de résultats favorables (125). En 1938 l'Hydrol était abandonné (n).

Les injections intraveineuses d'*alcool éthylique* ont été préconisées dans le traitement des douleurs névritiques (302) et de la réaction de type érythème noueux lépreux (277).

Buker (56), Alfred (4) ont institué un traitement à base d'*acide phtalique*. Mais Ryrie (441), après avoir essayé l'acide phtalique et plusieurs phtalates alcalins et alcalino-terreux, est amené à conclure que seul le *phtalate de cotarnine* aurait une action. Récemment l'activité antilépreuse nette des mercaptans dérivés de l'acide isophtalique a de nouveau attiré l'attention sur ce type de composés (cf. chapitre : « Composés organiques du soufre »).

Les trypanocides arsenicaux ayant été utilisés dans le traitement de la lèpre, sinon avec grand succès, du moins avec une certaine persévérance, il allait de soi d'expérimenter les non arsenicaux : la *Germanine* (*Moranyl*) a souvent une action sur les troubles de la sensibilité et sur les taches et nodules selon Hayata et Obi (243). La *pentamidine* et la *stilbamidine* inhibent sensiblement le développement des lésions « lépreuses » chez le rat (273) (84). Une remarque de P. Abbot (1) peut être intéressante pour des recherches ultérieures : une diamidine, la *diamidinodiphénylamine* inhibe, *in vitro*, à concentration de 3 μg/ml, plusieurs souches isolées de mycétomes. Bien que l'activité de cette

(m) Jeanselme : La lèpre (XLVII).
(n) Cf. *Revue Col. Méd. Chir.* 1938, 10, 226-230.

diamidine se soit montrée nulle *in vivo*, on sait actuellement l'intérêt que présentent pour la lèpre les corps doués de propriétés antifongiques (cf. : PREMIERE PARTIE).

Les *antihistaminiques* ont été surtout expérimentés dans le traitement de la réaction lépreuse .Diniz et Da Costa Carvalho (133) ont conseillé, pour les lésions résiduelles des formes lépromateuses dans lesquelles les bacilles devenus granuleux ne disparaissent plus, l'emploi d'injections intraveineuses d'*histionine* (diaminophénothiazine). Le *Largactil* qui, d'après Floch (185), potentialiserait l'action de la D.D.S., est considéré comme inefficace par Montestruc (351) ; certains auteurs pensent qu'il peut avoir son utilité dans la réaction lépreuse.

S. L.Rodrigues (430) avait traité six cas de lèpre avec succès, en 1933, par un sel de *quinine*, le monophénylsulfonate soluble. La *Nivaquine* (Resochin, chloroquin) a été expérimentée par Merklen et Riou (320), par Cap (314), par Ramu (419) : active dans le traitement du lupus erythémateux, elle agirait aussi sur les poussées réactionnelles et les atteintes nerveuses de la lèpre. On a conseillé son association avec la D.D.S., à titre préventif, pour éviter les réactions (314). Davison (122) recommande certains antipaludiques : *camoquin, mepacrin, chloroquin* pour traiter les lèpres tuberculoïdes. Le Docteur Guinto a observé des modifications intéressantes des protéines sériques avec la *camoquin* ou l'*amodiaquin* (Doull : XXXVI *d*). L'amodiaquin provoque d'ailleurs une coloration bleutée des zones infiltrées qui, pour l'instant, n'est pas expliquée (138). La camoquin serait plus active que l'émétique dans le traitement des réactions lépreuses (475).

Les léprologues d'U.R.S.S., qui attachent une grande importance non seulement à la chimiothérapie spécifique, mais aussi au traitement des organes et systèmes affectés par la maladie, ont essayé les *hypnotiques* avec des résultats positifs, mais non durables (Shubin : LXXVII) ou même, plus simplement, les séances d'hypnotisme (Ilarshie : 263 et 263 *bis*).

C. — OXYDANTS - REDUCTEURS

Par l'emploi des oxydants ou des réducteurs on pensait influer sur le métabolisme du bacille, sur le métabolisme des tissus malades ou encore sur les deux à la fois.

A la fin du siècle dernier Gallay (200) essaie à Pondichéry le *chlorate de potassium* qui donne, dit l'auteur, des résultats favorables, mais à doses élevées ; le *monosulfure de sodium* n'est pas à conseiller.

Féron, en 1934 (171), part d'un postulat : chez les lépreux les oxydations seraient ralenties ; cet auteur a recours aux *sels de cuivre* qui « accélèrent les processus d'oxydation par effet catalytique ».

Dans la « lèpre » du rat, Yanai montre qu'un oxydant, le *permanganate de potassium* aggrave les lépromes et accroît le nombre des bacilles en circulation (521).

Au Congrès du Caire, en 1938, Ozorio de Almeida, Rabello et de Moura Costa (393) (394) préconisent l'application d'oxygène sous pression, soit seul, soit associé aux esters iodés de chaulmoogra et au bleu de méthylène.

Montel (345) pense à augmenter la capacité du système oxydo-réducteur *cystine-cystéine* en injectant la cystéine dans les veines des lépreux, et trouve dans cette substance un adjuvant utile. Le *thiosulfate de sodium* essayé par Paldrock et Pooman en 1934 (400) est considéré par Van Breuseghem (502) comme incapable de guérir et même d'enrayer la maladie. Cependant, d'après Yanai (521), ce réducteur aurait une action favorable sur les « lépromes » murins. Au cours de ces dix dernières années Del Pianto (o) expérimente avec succès, sur la tuberculose du cobaye, la tuberculose et la lèpre humaines, l'*éthylthiosulfate de sodium*. La *S-éthyl-L-cystéine* aurait aussi une certaine activité (o).

Rongalite.

Fernandez et Bergel (165) (166) pensaient que l'activité de la *Diasone* était liée aux propriétés réductrices d'un de ses constituants, le *méthylènesulfoxylate de sodium* ($CH_2OH - SO_2Na$, $2\,H_2O$) : l'oxygène étant nécessaire aux processus vitaux de Mycobacterium lepræ comme à ceux de Myc. tuberculosis, la *Diasone* agirait en partie en captant l'oxygène du sang grâce à ce constituant formé à partir de l'hyposulfite et du formol. Les injections intraveineuses de cette « *Rongalite* » ou « *Bogalite* » étaient bien tolérées ; les nodules se ramollissaient, les bacilles étaient plus rares, devenaient granuleux et perdaient leur acido-résistance. L'étude dans la lèpre faite par Gay Prieto et Contreras (211) (213), Stancioli et Diniz (469), Mom (330), Orbaneja (388), Vilanova (508), a fourni des résultats variables : Gay Prieto et Contreras trouvaient que la Rongalite avait une influence favorable, mais aucunement comparable à celle des sulfones. Au Brésil, Oriente Arruda, Genú et Oliveira Lima (214) (389) n'ont pas confirmé les conclusions favorables des travaux argentins.

Bergel (39) (40) (41) ne désespère pas de trouver, parmi les « anti-oxygène », les inactivateurs métalliques et les réducteurs, un composé capable d'inhiber cette « auto-oxydation des lipides accrue qui caractérise l'état lépreux ». Partant d'ailleurs de cette hypothèse l'auteur aurait réussi à inoculer la lèpre humaine au rat (p) en soumettant l'animal à un régime stimulant les oxydations (pauvre en vitamine E + 15 p. 100 d'huile de lin). Une alimentation contenant de l'huile de lin rance serait particulièrement favorable au développement de la lèpre (41 *bis*).

D. — VITAMINES ET HORMONES

En ayant recours aux *vitamines* et aux *hormones* les léprologues ont moins cherché une utilisation spécifique qu'un éventuel élément d'appoint permettant à l'organisme de mieux se défendre, ou encore un facteur actif sur les effets secondaires et les complications de la lèpre : névrites, réactions, troubles trophiques, etc...

En 1939, au Brésil, Fonesca de Ribeiro aurait guéri un malade en lui injectant une mixture composée d'une substance extraite d'un tissu lépreux et d'une solution de *caroténoïdes* (199). Gomes (224) (225) (226) essaie les *carotènes* dans la lèpre humaine, dans la « lèpre » murine et conclut qu'il n'a jamais observé, avec aucun autre médicament, d'effet

(o) Voir chap. : « Composés organiques du soufre ».
(p) Cf. : Première partie.

aussi rapide. Pour conserver des conditions et des fonctions normales à la peau et à la rétine, Fox (199) recommande de préparer des esters mixtes d'acides cyclopenténiques et de vitamine A. Sur l'action dans la lèpre de cette vitamine ou des carotènes les avis sont partagés (353) (435). Certains auteurs considèrent les carotènes comme inefficaces (414) (19). Ryrie (442) conseille de traiter les ulcères par application de ce mélange riche en caroténoïdes :

huile de palme : 4 parties,
huile de foie de morue : 4 parties,
huile d'eucalyptus : 1 partie,
oxyde de zinc : 1 partie,
huile d'Hydnocarpus : 2 parties.

Dos Santos Neves (447) associe la vitamine A et un cholagogue. Uchida (492) avait trouvé que les *vitamines A* et *D* protégeaient le rat contre l'infection à bacilles de Stéfansky. Cependant Cochrane (199), après avoir traité des malades pendant deux ans avec des solutions concentrées de ces vitamines, n'obtint que des résultats peu concluants. Montel (341), en 1945, introduisit dans la lèpre la méthode préconisée par Charpy pour le traitement du lupus tuberculeux : injections de *vitamine D*, gluconate de calcium, supplémentation lactée. Montel conclut que la vitamine D était un adjuvant utile. En général la vitamine D_2, comme traitement d'appoint des formes tuberculoïdes, est accueillie favorablement (186) (157) (71) (72). Elle est prescrite soit selon la méthode de Charpy, soit seule, mais à hautes doses (12.000.000 U en trois mois). Herrera (246) obtient, en associant à la Promin la vitamine D à doses massives, des guérisons complètes chez des lépreux tuberculoïdes. Cannata (62) injecte la vitamine D_2 dans les nodules lépreux avec des résultats intéressants. Capurro et Guillot (63) (64) la conseillent pour traiter les formes tuberculoïdes réactionnelles et les réactions tuberculoïdes. La vitamine D intervient surtout dans le métabolisme phosphocalcique, donc sur les lésions osseuses.

La *vitamine E* (tocophérol) semble avoir un effet thérapeutique excellent dans les névrites et troubles trophiques, les amyotrophies en particulier (102) (436) (188) (190) (461) (312) (467).

La *vitamine C* trouve son utilisation dans la lèpre comme dans les autres affections, les phénomènes d'agression se traduisant par une consommation élevée d'acide ascorbique. La lèpre provoque une leucocytose, même en dehors de toute poussée. Comme les leucocytes sont, à l'état normal, des éléments très riches en acide ascorbique, il est logique de leur en apporter. Villela (510) (509) préconise la vitamine C comme traitement adjuvant ; elle augmenterait aussi la tolérance au chaulmoogra.

L'indication majeure de la vitamine C dans la lèpre est la poussée évolutive : fièvre lépreuse (209) (495 *bis*) et surtout formes tuberculoïdes réactionnelles (35) (175) (196) (131). L'acide ascorbique n'a pas d'action spécifique ; il est inefficace en injections intradermiques dans les taches tuberculoïdes (481).

La *vitamine K* ne semble pas avoir d'activité particulière sur le bacille de Stéfansky (392). Selon Merklen et Riou (315) (316) (318) la vitamine K_3 présente un intérêt dans le traitement de la réaction lépreuse, car elle

agit sur les phénomènes de congestion vasculaire, d'infiltration et d'inflammation. Elle agirait aussi sur les troubles nerveux et même directement sur la lèpre (317). Employée en association avec une sulfone elle serait susceptible de faire virer la réaction à la lépromine chez le lépromateux (319) ; Bertaccini (46) la recommande dans la fièvre lépreuse. Son indication majeure serait la réaction lépreuse rebelle à tout autre traitement (318) (241) (198). Il est intéressant de noter, à propos de cette utilisation originale d'une substance antihémorragique, que le *phtiocol* extrait des bacilles tuberculeux a une formule chimique voisine de celle des vitamines K (513).

La *vitamine* B_1 (thiamine) est d'usage courant. Chaussinand (q) la recommande vivement dans les lésions névritiques (200 mg par jour, par voie veineuse). Cette vitamine a été préconisée particulièrement dans la névrite lépreuse aiguë (27) (271) (48) (231), etc... Iglesia (262) l'injecte par voie rachidienne. Elle a un effet favorable sur l'état général, l'appétit, le poids corporel (55) (509) (510), les troubles de la sensibilité (219). Mais pour certains auteurs les résultats dans le traitement des névrites sont décevants (62) (189). Du point de vue expérimental l'avitaminose B réduirait le temps d'incubation de la « lèpre » murine (28) et, chez l'homme, elle prédisposerait le système nerveux à l'attaque bacillaire (259) (219). Les variations dans les résultats thérapeutiques obtenus peuvent s'expliquer en partie par les doses et les voies d'introduction qui diffèrent selon les auteurs.

La *vitamine* B_2 (riboflavine) participe au complexe vitaminique préconisé par Gramberg (231). L'addition de vitamine B_2 à l'alimentation du lépreux se traduirait par une récupération rapide de la sensibilité (34). La riboflavine aurait aussi un intérêt dans le traitement des ulcères trophiques (244).

La *pyridoxine* est parfois associée aux sulfones (23) ; la vitamine B_6 aurait un effet favorable sur l'intolérance gastrique provoquée par la Diasone.

L'anémie produite par les sulfones peut être combattue par l'administration de *vitamine* B_{12} (q) ; la cyanocobalamine trouverait aussi une indication dans la réaction lépreuse (272) (518) et les algies (503). Les doses habituelles sont de 1.000 γ.

En 1945, Chorine avait montré l'action curative très nette de l'*amide nicotinique* ou *vitamine PP*, à hautes doses, dans la tuberculose du cobaye et dans la « lèpre » murine (94). Ces premiers travaux devaient conduire à la découverte de l'isoniazide (*voir plus loin*). Les observations de Chorine furent confirmées par Chang (77) qui trouva que la nicotinamide avait, sur la « lèpre » murine, une activité voisine de celle de l'I.N.H., supérieure à celle de la streptomycine et de la D.D.S. C'est surtout à la suite de ces travaux que l'on n'accorda plus à la « lèpre » murine qu'une valeur très relative dans l'expérimentation des médicaments antihansé-niens : la nicotinamide, pas plus que l'I.N.H., n'a d'activité spécifique contre Mycobacterium lepræ, alors que ces deux corps sont actifs contre Mycobacterium lepræmurium. Après les travaux de Chorine la « lèpre » du rat fut classée par Chaussinand parmi les « paratuberculoses » (86).

(q) Chaussinand : La lèpre (XXV).

La vitaminothérapie PP aurait cependant un intérêt : suppression de l'intolérance aux sulfones et effet favorable sur les R.L. (187) (191). Buu-Hoï (XXII *b*) pense qu'il y aurait avantage à étudier dans la lèpre l'action de la Nicoscorbine, dérivé d'addition de la nicotinamide et de l'acide ascorbique. L'*acide nicotinique* servirait, d'après Pavlov (407), d'indicateur dans le diagnostic précoce : injecté par voie veineuse, il provoque une hypérémie des zones anesthésiques qui « resurgissent ».

Les *acides linoléique* et *linolénique*, assimilés parfois à des substances vitaminiques, ont été injectés sous forme estérifiée dans des taches tuberculoïdes ; ces essais, pratiqués à l'Institut Marchoux, ont provoqué des réactions locales intenses et ont dû être arrêtés.

Les traitements spéciaux, tels que celui de la réaction lépreuse (LV), mis à part et, d'une façon plus générale, en dehors des manifestations allergiques justiciables de l'emploi de l'A.C.T.H. et de la cortisone (150), l'utilisation des hormones dans le traitement de la lèpre est limité. Pinard (413) obtenait (sur un seul cas) une diminution du nombre des bacilles après injections intradermiques répétées d'*extrait de pancréas* de bœuf. Chabaud (70) expérimentait, sur le rat, divers extraits endocriniens par voie buccale : les *extraits thyroïdiens* et *antéhypophysaires* provoquaient un accroissement des lépromes. D'autre part O'Byrne a observé une certaine similitude entre la lèpre et l'hyperthyroïdisme et a proposé l'emploi d'antithyroïdiens dans le traitement de la maladie de Hansen (382 *bis*).

Au Congrès de Madrid de 1953, Gay Prieto (212) a rapporté les résultats remarquables qu'il obtenait sur les lépromes géants, difficiles à résorber avec les traitements classiques, par des injections de *cortisone in situ*. Récemment Tarabini et Terencio (473) ont attiré l'attention sur l'importance des agressions psychiques ou physiques avant les manifestations de la maladie. Ces auteurs attribuent la guérison spontanée de la lèpre chez l'enfant à l'accroissement de l'activité physiologique des surrénales et de la taille de ces glandes. Ces auteurs suggèrent aussi la possibilité d'un traitement hormonal au début de la maladie. Il semblerait également utile de traiter les insuffisances surrénales et testiculaires, relativement fréquentes dans la lèpre, par des extraits glandulaires lyophilisés, susceptibles de pallier le déficit hormonal complexe.

La gynécomastie lépreuse, rebelle au traitement par l'hormone mâle (XLII *c*), et traduisant selon Gaté et Rousset un syndrome endocrinien testiculo-hypophysaire, serait justiciable d'un traitement opothérapique.

E. — ANTIBIOTIQUES

Sauf exception, l'emploi des antibiotiques fongiques dans la lèpre est décevant ; selon Hanks ceux-ci seraient incapables d'atteindre les bacilles intracellulaires.

a) Pénicilline

D'après les premières études faites dans la « lèpre » murine (129) (403) (66 *bis*) et dans la lèpre humaine, la *pénicilline* est inefficace (160) (161) (178). Mais elle a une grande valeur dans les infections secondaires à streptocoques et à staphylocoques (516) (332) (342). Toutefois Landau (281) observe une amélioration nette d'un cas de lèpre après traitement

de quatre mois par la pénicilline et, quelques années plus tard, Percy (408) obtient des résultats cliniques appréciables avec des doses quotidiennes de 300.000 U.I. d'*oxyprocaïne-pénicilline* ; Trappmann (489) aussi accueille favorablement cette méthode. Schaller et Sérié (453), avec des doses de 400.000 U.I. par jour d'oxyprocaïne-pénicilline pendant quelques mois, concluent que cette thérapeutique vaut bien les sulfones et qu'elle agit plus rapidement qu'elles.

b) Streptomycine

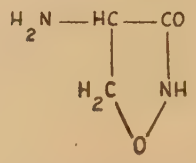
Les premiers essais de la *streptomycine* furent faits à l'aide de bouillons de culture de *Streptomyces griseus*, en applications externes : les résultats obtenus sur les ulcères, les maux perforants lépreux, étaient très satisfaisants ; ils montraient une action évidente, au moins sur les germes associés (182). La streptomycine paraît active sur Mycobacterium Marianum (75), mais son action sur le bacille de Stéfansky est discutée (88) (66 *bis*) (292) (234 *bis*) (76) (472 *bis*) (255) (372) (375) (254). Dans la maladie de Hansen la streptomycine conduit, selon les auteurs, à des améliorations le plus souvent légères, ou à des résultats nuls (116) (159) (486) (89) (233) (136) (288) (237). La streptomycine a été conseillée comme traitement d'attaque (108) (109). Dans les premiers temps les préparations étaient très impures et provoquaient des accidents toxiques (156). L'association de streptomycine-dihydrostreptomycine sera mieux tolérée (265). Plusieurs expérimentateurs reconnaissent l'activité de la dihydrostreptomycine (D.H.S.) qui semble cependant inférieure à celle des sulfones ; l'association des deux médicaments est parfois conseillée. Mais la nécessité d'employer des doses élevées d'antibiotique et les intolérances ne permettent pas de poursuivre le traitement pendant plus de six à neuf mois (155) (462) (202) (203) (205) (265) (391) (228) (137) (139). La dihydrostreptomycine agirait spécialement sur les formes tuberculoïdes (418). Colucci et Jacono (99) obtiennent des améliorations en injectant la streptomycine, en intradermiques, dans les lésions ; Fiol et Manzi ne conseillent pas ce traitement, les sulfones seules étant aussi efficaces (181). Le prix de revient de l'antibiotique est élevé et limite son emploi au traitement des réactions fébriles de la lèpre (109) (437) (491) (443). L'association de pénicilline et de streptomycine est recommandée dans les lymphangites et adénites si fréquentes chez le lépreux (342). L'association d'*oxyprocaïne-pénicilline* (400.000 U.I.) et de *sulfate de dihydrostreptomycine* (1 g) en injections quotidiennes montrerait en trois mois une activité antilépreuse et serait bien tolérée (408).

En somme, l'activité de la streptomycine et de la D.H.S. est assez discutée. Le Comité d'Experts de l'O.M.S. (LXXXVI) concède à ces antibiotiques un certain intérêt dans les phases aiguës. Inactive sur les bacilles lépreux intracellulaires, la streptomycine agirait sur les bacilles en circulation (491). Les combinaisons D.H.S.-I.N.H. (139) ou D.H.S.-P.A.S (463) seraient actives sur certaines manifestations oculaires. Quoi qu'il en soit, un traitement de deux années par les sulfones est supérieur à un traitement d'égale durée par la D.H.S. : les études statistiques pratiquées en différents points du globe sous l'égide du Leonard Wood Memorial l'ont démontré (139).

c) D-Cyclosérine ou D-amino, 4-isoxazolidone-3

Cet antibiotique mérite une attention particulière. Découvert en

même temps par deux groupes de chercheurs (515), il possède une faible activité bactériostatique *in vitro* (369) et cependant se montre très actif sur la tuberculose (117). L'étude pharmacologique de la cyclosérine a été faite en 1956-1957 (468) (9) (266) (98). Etudié selon différentes techniques sur la « lèpre » murine cet antibiotique a montré une activité variable (80) (82) (523) (373 *bis*).



D-cyclosérine

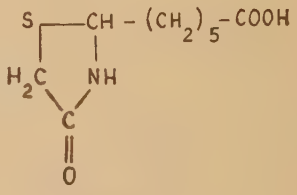
Après quelques essais dans la lèpre entrepris par Lundin en 1955 (300), les premiers résultats de traitement furent, dans l'ensemble, favorables (Beissège) (36) (409) (432) (7). Pestel et Chambon classent la D-cyclosérine parmi les médications les plus actives ; mais les manifestations réactionnelles qu'elle cause nécessitent l'emploi de doses progressives (250 mg → 750 mg par jour) et l'association d'un anti-inflammatoire (phénylbutazone). Ces mêmes auteurs, avec Nguyen Van Aï, trouvent cependant un effet favorable à ces réactions qui provoqueraient une évolution des formes lépromateuses vers le type tuberculoïde (74), mais sans modification de la réponse à la lépromine (282). Dans la maladie de Hansen la cyclosérine nettoierait parfois les lésions en un à deux mois, c'est-à-dire plus rapidement que la D.D.S. qu'elle pourrait remplacer chez les malades intolérants ou demeurés stationnaires (Pennec) (6) (434) (323) (193) (194) (100 *bis*). On peut aussi l'associer à la D.D.S. (434) car elle agirait, en plus, sur le système réticulo-endothélial (433) ; mais à long terme elle ne présente pas de progrès sur les sulfones (433) (141). Les avis des léprologues sont partagés ; on a signalé des échecs (487), et des améliorations remarquables (26) (47) (404) (488). La tolérance n'est pas toujours excellente : parfois de l'insomnie, de l'irritabilité (404), des troubles gastriques et urinaires et même des crises épileptiformes (47) ont été observés.

L'action de la D-cyclosérine est liée à la présence d'une fonction amine primaire, car l'isoxazolidone est dépourvue d'activité (427).

Quoi qu'il en soit, à Tokyo, l'accord unanime a été réalisé pour trouver le traitement par la cyclosérine trop onéreux.

d) **Acidomycine** ou 2-(5-carboxypentyl) 4-thiazolidone

Cet antibiotique soufré, extrait des cultures de Streptomyces acidomyceticus, n'a aucune action inhibitrice sur le développement de la « lèpre » murine (372). L'acidomycine présente la particularité d'agir *in vitro* sur le bacille tuberculeux et d'être inactive *in vivo*, sur la tuberculose, car elle se heurte dans l'organisme à l'action antagoniste de la *biotine*.



Acidomycine

Injectée directement dans les lésions cutanées hanséniennes, qui contiennent apparemment peu de biotine, l'acidomycine montre une réelle efficacité. Satani *et al.* (449) ont traité de cette façon quelques lépreux de types divers chez lesquels, le plus souvent, les lésions ont diminué. Le dernier rapport de Satani et de ses quinze collaborateurs,

qui concerne cent vingt-neuf malades (quatre-vingt-huit lépromateux, quarante et un tuberculoïdes) tend à montrer que l'acidomycine serait plus efficace sur le type tuberculoïde, et que son action s'exercerait plutôt sur les tissus que sur les bacilles (450).

e) Autres antibiotiques

1. - Tyrothricine.

Ce mélange de deux polypeptides extraits de Bacillus brevis, la gramicidine et la tyrocidine, agit sur les ulcérations lépromateuses (331). Mais cet antibiotique n'aurait aucune action directe sur le bacille lépreux (466) et il est trop irritant pour être injecté dans le derme. La gramicidine n'a d'effet que sur l'infection secondaire (Shubin : LXXVII).

2. - Chloramphénicol (Chloromycétine, Tifomycine).

Le chloramphénicol est inactif à la fois sur la « lèpre » murine (78) et contre la lèpre humaine (405), tant du point de vue clinique que bactériologique (265).

3. - Tétracycliques.

L'*Auréomycine* n'agit pas sur la « lèpre » murine (372). Il en est de même pour les autres antibiotiques tétracycliques (78) (255). Il ne semble pas que l'Auréomycine ait manifesté une activité quelconque sur la lèpre humaine (67) (136) (265) ; son emploi paraît limité à la lèpre oculaire (17) et à la réaction lépreuse tenace. La *Terramycine* ne semble pas présenter d'intérêt (265).

4. - Rovamycine (Spiramycine).

Cet antibiotique aurait donné quelques résultats satisfaisants, mais avec trop peu de régularité pour qu'une conclusion quelconque puisse en être tirée (13) (14) (264) (351). Dans la réaction lépromateuse la Rovamycine permettrait aux malades de tolérer les sulfones (110).

5. - Érythromycine.

Inactive sur la « lèpre » murine (78) l'Érythromycine n'a été essayée, en thérapeutique antilépreuse, qu'associée aux sulfones (195).

6. - Viomycine (Vinactane).

Sur le bacille de Stéfansky la Viomycine a une action comparable à celle de la streptomycine (255), alors que l'*acide actithiazique* est inactif. La Viomycine paraît inactive sur l'infection hansénienne (26) (47).

7. - Kanamycine.

Cet antibiotique découvert récemment au Japon (496) a un spectre étendu. Il manifeste une activité sur le bacille tuberculeux résistant à la streptomycine et à l'I.N.H. (15) (16). Sur la « lèpre » murine l'activité de la Kanamycine est voisine de celle de la streptomycine (520) (83) (270) (158 *bis*) (162 *bis*), pour une toxicité nettement plus faible (477). Cet antibiotique est en cours d'expérimentation.

8. - Divers.

La *Streptovaricine* (Dalacine), antibiotique actif *in vitro* et *in vivo* sur Mycobacterium tuberculosis (514), et la *Paromomycine* sont efficaces

sur la « lèpre » murine, alors que la *Carbomycine* (Magnamycine), la *Novobiocine* et la *Ristocétine* ne manifestent aucune activité (83) (255). La *Dextromycine* supprime nettement l'attaque de l'infection murine (377).

Parmi les antibiotiques de découverte toute récente, la *mycorhodine* est active contre les bactéries Gram +, à des concentrations très faibles, de l'ordre de 0,006 à 0,25 μg/ml. Elle présente également des propriétés antituberculeuses et pourrait être sélectionnée pour des essais dans la lèpre, avec certaines précautions toutefois en raison de sa toxicité assez élevée (325). Un acide aminé antituberculeux, isolé d'une souche de *Streptomyces akiyoshiensis* a également été proposé (269 *bis*).

Un seul antibiotique *antifongique*, la *Mycostatine*, semble avoir été expérimenté en association avec les sulfones (195) ; il n'est pas possible de conclure sur son efficacité. Malacara (303) a proposé l'essai de la *Griseofulvine ;* mais cet antifongique, actif sur les dermatophytes, a l'inconvénient d'être inactif à la fois sur les bactéries et sur un grand nombre de champignons, les Nocardia par exemple.

Certains antibiotiques ont été expérimentés par Chambon et Pourtoy (75) sur des cultures de bacilles acido-résistants isolés de tissus lépreux, Mycobacterium Marianum et une « souche A.R.L. ». Ces germes sont très sensibles à l'action de la streptomycine, de la Viomycine, du P.A.S. et résistent à de faibles doses d'I.N.H., de D.D.S. et de Tb I.

F. — TUBERCULOSTATIQUES DE SYNTHESE

a) P.A.S. et dérivés

Sur la « lèpre » murine l'acide paraaminosalicylique (P.A.S.) a une activité nulle ou peu prononcée (78) (234 *bis*) (292) (524). Dans la lèpre humaine, les premiers résultats publiés étaient assez encourageants (49) (127) (208) ; mais il ne furent pas confirmés (511) (50) (228). Si ce corps montre une certaine activité au début du traitement, celle-ci devient rapidement insignifiante. Le P.A.S. est mal supporté par les lépreux (50). Duperrat, Bory et Basset l'emploient en perfusions veineuses dans la réaction lépreuse et lui trouvent une action certaine sur le bacille de Hansen en circulation (149) (151).

L'*hydrazide de l'acide paraaminosalicylique* aurait un certain effet protecteur chez le rat (525). Le *paraaminosalicylate d'isonicotinylhydrazide* (Pasiniaside, Dipasic) serait actif sur les formes tuberculoïdes de lèpre et surtout sur l'état général (459) (352) (100) ; il y aurait avantage à l'associer à la D.D.S. (351) (352).

La Vadrine (S. 131), ou *paraaminosalicylate de 2-pyridyl (4) - 1 : 3 : 4 oxydiazolone - (5)* serait active à la fois sur la tuberculose, sur la « lèpre » murine, et sur la lèpre humaine (54) (269) ; mais, dans un rapport récent, son activité antilépreuse est niée (204 *bis*).

b) Isoniazide (I.N.H.) et dérivés. Composés voisins

1. - Isoniazide.

L'I.N.H. (isonicotinylhydrazide), médicament majeur de la tuberculose, est aussi le médicament majeur de l'infection à bacilles de

Stéfansky (374 *bis*).Des doses de 10 à 20 mg/kg sont très efficaces (162), alors que des doses inférieures de l'ordre de 0,4 à 4 mg/kg n'agissent pas (378). L'addition de cortisone à l'I.N.H. a les mêmes effets que l'I.N.H. seul (364).

Dans l'infection à bacilles de Stéfansky de la souris ou du rat, l'importante activité antibactérienne de l'isoniazide est un fait bien établi (XXI) (29) (30) (76) (79) (113) (114) (115) (91) (235) (254) (293) (294) (162) (371) (378) (354) (260) (230) (472) (482) (80). L'activité de l'I.N.H. chez le hamster « lépreux » est plus discutée (472). Selon Bergel (41), l'I.N.H. agirait en chelatant un oligo-élément métallique nécessaire à la polymérisation des graisses de dépôt (« graisse jaune » des bacilles et des tissus « lépreux » murins).

Toutefois l'effet favorable ne dure pas et la résistance ne tarde pas à s'installer (58) (90) (92) (374) (375) (379) (236) (498).

Sur la lèpre humaine, l'effet de l'I.N.H. est considéré dans l'ensemble comme nul, faible, ou douteux (288) (12) (267). Chaussinand (XXV) a obtenu là des améliorations indiscutables, mais avec une posologie élevée qui était souvent mal supportée ; à plusieurs reprises des accidents toxiques ont été observés avec les fortes doses (268) (119) (238). En injections locales dans les lépromes, l'I.N.H. serait efficace à condition que sa concentration soit assez élevée (498). L'impossibilité d'obtenir une concentration suffisante dans les tissus serait la cause de son inefficacité en traitement général (498).

L'I.N.H. a été conseillé en association avec les médicaments antilépreux, ou encore seul, comme traitement d'entretien. Il a un effet cicatrisant sur les ulcères lépreux et une action euphorique, mais surtout un effet favorable sur l'état général, l'accroissement pondéral en particulier (21) (22) (87) (61) (121) (167) (180) (197) (204) (206) (261) (288) (299) (307) (490) (456) (215). Selon Costello *et al.* (103) (106) (107), il serait actif uniquement sur les formes lépromateuses ; mais S. de Oliveira Lima (387) apprécie l'association I.N.H.-streptomycine pour les formes tuberculoïdes. L'isoniazide a parfois été préconisé dans le traitement ou la prophylaxie des manifestations aiguës ou subaiguës de la lèpre (33) (301) (310). Tandis que certains léprologues conseillent de l'éviter en traitement de routine (288) (287), d'autres, au contraire, considèrent l'I.N.H. comme une thérapeutique de base de la lèpre, au même titre que les sulfones auxquelles il pourrait être substitué dans les cas d'intolérance ou de résistance (457) (458) (426) (101) (460) (258) (118) (284) (285) (286).

S. de Oliveira Lima conseille l'I.N.H. seul ou associé à la streptomycine pour traiter la tuberculose pulmonaire des hanséniens (386).

En 1953, le Comité d'Experts de la Lèpre à l'O.M.S. (LXXXVI *a*) était peu favorable à l'emploi de l'I.N.H., et Preziosi écrivait la même année : « Il faudra une longue période d'essais pour connaître son activité dans la lèpre » (415). Malgré les premiers résultats encourageants (11) (284), on dut déchanter par la suite : ou bien les améliorations du début ne se confirmaient pas et l'on invoqua la résistance des germes (326) (128), ou bien les résultats étaient jugés insuffisants par rapport aux autres traitements (239) (288). Le Congrès de Tokyo de 1958 n'a pas consacré l'activité thérapeutique de l'I.N.H. dans la lèpre.

2. - Dérivés.

Le *Streptohydrazid* (combinaison de streptomycine et d'I.N.H.), déjà vu à propos des antibiotiques, aurait un effet favorable (121), mais peu intense (143).

Appliqués à la « lèpre » murine, certains tuberculostatiques déjà sélectionnés parmi les très nombreux dérivés de l'I.N.H. se sont révélés dignes d'intérêt : ce sont en particulier les *isonicotinylhydrazones*, produits de condensation de l'I.N.H. avec les aldéhydes ou les cétones. Parmi ces hydrazones (ou « hydrazidones »), le Mycobactyl (isonicotinylhydrazone de la glycuronolactone) et le Sulfoniazide (605 G, Isorilone, isonicotinylhydrazone du benzaldéhyde-métasulfonate de sodium) ont été essayés dans la lèpre par Floch (183) (184), qui recommande d'associer aux sulfones le dernier de ces dérivés. Gaté et Rousset (207), sur deux cas de lèpre, trouvent le Sulfoniazide remarquablement actif. Buu-Hoï, Bang et Xuong (59) ont sélectionné l'*isonicotinylhydrazone de la para-hydroxypropiophénone*, dont l'indice chimiothérapique est nettement plus élevé que celui de l'I.N.H. ; ce dérivé, qui présente d'ailleurs une activité antifongique (Trichophyton mentagrophytes), a des propriétés antilépreuses nettement inférieures à celles du D.D.S.O. et du Dialide (diéthoxythiocarbanilide). Parmi les dérivés de condensation de l'I.N.H. et du benzaldéhyde (249) (250) (251) (373) (444), l'isonicotinylhydrazone du 3-méthoxy-4-hydroxybenzaldéhyde (497) (252) (376) a une activité marquée sur l'infection murine, et qui serait due en partie à la présence du radical méthoxy ; ce dérivé, ou *Phthivazid*, est employé, dans les léproseries soviétiques, chez les lépreux tuberculeux : il serait efficace à la fois sur les deux bacilles (Shubin : LXXVII).

D'autres isonicotinylhydrazones obtenues à partir du benzaldéhyde disubstitué (81) (253) ou du salicylaldéhyde (380) sont encore à l'étude ; le dérivé du 2-carboxyméthoxybenzaldéhyde (composé 377) serait efficace contre la lèpre (361 *bis*). Un mercaptan dérivé du produit de condensation de l'I.N.H. et du propionaldéhyde serait très efficace sur la « lèpre » du rat (274).

Selon Zsolnai (528), l'étude *in vitro* sur le bacille tuberculeux montre que seuls les dérivés de l'I.N.H., dans lesquels existe le groupe :

sont actifs.

Mais, d'après Doy *et al.* (142), les hydrazones sont rapidement décomposées dans les liquides organiques et leur activité *in vivo* serait due à la libération d'isoniazide.

Le *méthane sulfonate* (sel de calcium) de l'I.N.H. a été apprécié par Lippi, Tucci et Girolami (296) (297) (217) ; ce composé agit plutôt sur l'appétit, l'amélioration de la sensibilité que sur la régression des lésions. Le dérivé *isopropylique* de l'I.N.H. (I.P.N.H.) peut présenter un intérêt chez les lépreux dont l'état général ne s'améliore pas ; l'I.P.N.H., mieux que l'I.N.H., provoquerait un important accroissement pondéral des malades (66).

3. - Apparentés.

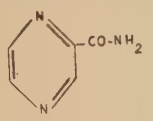
Il est difficile de tirer une conclusion des rares essais faits avec

l'hydrazide de l'acide cyanacétique $N \equiv C - CH_2 - CO - NH - NH_2$ (65) (329) (445) ; Molina Garcia a trouvé à ce corps une action particulière sur les lésions des muqueuses, moins importante sur les lésions cutanées. Capurro et Wilkinson ont alterné les cures de cyanacétylhydrazine et celles de Promin avec d'heureux résultats.

Les *cyanacétylhydrazones*, actives sur la tuberculose expérimentale (444), ne semblent pas avoir été essayées dans la lèpre. L'*hydrazide de l'acide 3-amino-4-hydroxybenzoïque* (A.B.H.), efficace contre la tuberculose de la souris, montre une certaine activité contre la « lèpre » murine et est en cours d'essai dans la lèpre humaine (484).

En 1954, M. E. Neuzil a publié une étude extrêmement documentée sur les tuberculostatiques de synthèse : certaines *phénylhydrazines* substituées seraient douées de propriétés antilépreuses ; un certain nombre d'hydrazides et d'hydrazidones, dont l'activité sur le bacille lépreux n'est pas connue, sont antituberculeuses (368).

La *pyrazinamide* ou *aldinamide*, composé apparenté à l'*amide nicotinique*, est active contre la « lèpre » murine (77) (80). Baccareda-Boy et Farris ont traité deux malades avec ce produit, sans succès (26). Associée à l'I.N.H., la pyrazinamide aurait une certaine activité chez le lépromateux (140). Son emploi est cependant limité par des propriétés hépatotoxiques marquées (XXII *b*).



Pyrazinamide

c) Détergents

Certaines souches acido-résistantes, Mycobacterium Marianum par exemple, sont très sensibles à des dérivés d'*ammonium quaternaire* (Cétavlon, Desogène : 75), peu actifs sur le bacille tuberculeux.

Certains corps, qui ne sont pas des agents chimiothérapiques au sens propre, ont montré *in vivo* des propriétés antituberculeuses. Quelques-uns d'entre eux ont été récemment sélectionnés pour une étude dans la « lèpre » murine : si le *Neominophagen A T*, le *Triton W R 1339* ont montré dans cette affection un faible effet inhibiteur (376) (497), en revanche le *Macrocyclon* (éther de polyoxyéthylène), détergent non ionique inactif *in vitro* sur le bacille tuberculeux mais actif sur la tuberculose expérimentale de la souris (51), est très actif aussi contre la « lèpre » murine (423). Le Macrocyclon, qui semble peu toxique, est en cours d'étude dans la lèpre humaine (424). Cette nouvelle série de corps agirait uniquement sur les bacilles contenus dans les monocytes (51).

AGENTS CHIMIQUES DIVERS

BIBLIOGRAPHIE

(1) Abbot P. : *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. and Hyg.*, 1956, *50*, 11-30. — (2) Afanador A. : *B.S.P.E.*, 1934, *27*, 805. — (3) Alfred E.S.R. : *Lep. Rev.*, 1933, *4*, 16 ; *I.J.L.*, 1933, 385. — (4) Alfred E.S.R. : *Lep. Rev.*, 1935, *6*, 179 ; *I.J.L.*, 1936, 394. — (5) Allday E.J., Barnes J. : *Irish J. Med. Sci.*, 1952, *6*, 421-425 ; *I.J.L.*, 1954, 238. — (6) de Almeida Neto E., Pareja Revelles J. : La D-cyclosérine dans le traitement. - *Rev. bras. leprol.*, 1958, *26*, 63-91 ; *B.I.P.*, 1959, 59, 10638. — (7) de Almeida Neto E., Paula e Silva D. : *Rev. bras. leprol.*, 1957, *25*, 127-130. — (8) Anderson H., Emerson G.A., Leake C.D. : *Univ. California Pub., Pharmacol.*, 1938, *1*, 31-47 ; *I.J.L.*, 1940, 540. — (9) Anderson R.C., Worth H.M., Welles J.S. *et al.* : *Antibiotics and Chemotherapy*, 1956, *6*, 360-368 ; *Bull. C.N.R.S.*, 1956, *17*-148704.

(10) (Anonyme) : *Lancet*, 1915, *1*, 616 ; *Arq. Serv. Nac. Lepra* (Rio J.), 1946, *4*, 3, 334. — (11) (Anonyme) : *Rev. Bras. de Farmacia*, 1953, 4, p. 149. — (12) (Anonyme) : *Lep. Rev.*, 1955, *26*, 135-139. — (13) (Anonyme) : Essai de traitement de la lèpre par la spiramycine. - *Arch. Inst. Pasteur Guadeloupe* : rapport technique, 1956, 26-28 ; *B.I.P.*, 1958, 1979. — (14) (Anonyme) : *Arch. Inst. Pasteur Guadeloupe* : rapport technique, 1958, 73-84. — (15) (Anonyme) : Kanamycin. - *Lep. Briefs*, 1959, 10-6, 23-24. — (16) (Anonyme) : *Boll. Chim. Farm.*, 1959, *98*, 224-228. — (17) Aparisi T. : *Mem. VI^e Cong. Intern. Lepr.* (Madrid), 1953, pp. 424-425 ; *I.J.L.*, 1953, 579. — (18) Arantes F.R. : *Rev. Leprol.* São Paulo, 1935, *3*, 68-74 (numéro spécial) ; *I.J.L.*, 1937, 120. — (19) Arantes S.C. : *Rev. bras. leprol.*, 1941, *9*, 179-184 ; *I.J.L.*, 1945, 168.

(20) Archibald R.G. : *J. of Trop. Med.*, 1921, n° 21, 1^er nov., p. 277 ; *B.I.P.*, 1922, p. 251. — (21) Arguello Pitt L., Consigli C.A. : *Prensa med. Argent.*, 1953, 1956-2000 ; *I.J.L.*, 1953, 570 ; *I.J.L.*, 1954, 110. — (22) Arguello Pitt, Consigli C.A. : *Mem. VI^e Cong. Intern. Lepr.* (Madrid), 1953, pp. 345-353. — (23) Arturo O'Byrne G. : *Heraldo Medico*, 1951, *9*, 135, p. 13. — (24) Aubin H. : Essai de traitement de la lèpre par les sels d'or. - *B.S.P.E.*, 1930, *23*, juillet. — (25) Averbuh L. : Traitement de la lèpre par le bleu de méthylène. - *Thèse* Paris, 1937, *80* (n° 448). — (26) Baccareda-Boy A., Farris G. : Treatment of Leprosy with Viomycin, Pyrazinamide and Cycloserine (preliminary report). - *VII^e Cong. Intern. Lepr.* (Tokyo), 1958 - Abstr., p. 153. — (27) Badger L.F., Patrick D.W. : *Publ. Hlth Rep.*, 1938, *24*, 969-977 ; *B.I.P.*, 1939, 467. — (28) Badger L.F., Sebrell W.H. : *Publ. Hlth Rep.*, 1935, *50*, 855-863. — (29) Barnett M., Bushby S.R.M. : *Lancet*, 1953, 494 ; *I.J.L.*, 1954, 373.

(30) Barnett M., Bushby S.R.M. : *Lep. Rev.*, 1953, *24*, 19-26 ; *I.J.L.*, 1953, 422. — (31) Barret-Heggs T. : *British Med. J.*, 1923, 23 déc., p. 1253 ; *B.I.P.*, 1924, 168. — (32) Bartmann I. : *Ann. Soc. Belge Méd. Trop.*, 1934, *14*, 7 ; *I.J.L.*, 1935, 508. — (33) Basombrio G., Gatti J.C., Cardama J.E. : *I.J.L.*, 1953, 570 (résumé). — (34) Basu N.K. : *Zeitschr. Vitamin Forsch.*, 1934, *3*, 194-195 ; *T.D.B.*, 1935, 335. — (35) Bechelli L.M. : *Rev. bras. leprol.*, 1939, *7*, numéro spécial, pp. 251-255 ; *I.J.L.*, 1945, 166. — (36) Beissege M., Chambon L., Van-Ai Ng. : *Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp.* Paris, 1957, n° 25-26, pp. 807-812 ; *T.D.B.*, 1957, 276. — (37) Benetazzo G. : *Gior. italiano Dermat. e Sifil.*, 1935. *76*, 1291-1297 ; *I.J.L.*, 1936, 393. — (38) Berg, Nodenot : *B.S.P.E.*, 1938, *31*, 92-94 ; *I.J.L.*, 1939, 121. — (39) Bergel M. : *Semana med.*, 1955, 107-5, pp. 196-198.

(40) Bergel M. : *Semana med.*, 1956, 109, 215-225 et 321-335. — (41) Bergel M. : *Rev. Med. Rosario*, 1956, *46*, 38. — (41 bis) Bergel M. : *Lep Rev.*, 1959, *30*, 153-158 ; *I.J.L.*, 1960, 340. — (42) Berny P. : *B.S.P.E.*, 1933, *26*, 1237 ; *I.J.L.*, 1935, 111. — (43) Berny P. : *B.S.P.E.*, 1935, *28*, 58 ; *I.J.L.*, 1936, 257. — (44) Berny P., Chabaud A. : *B.S.P.E.*, 1939, *32*, 316-322. — (45) Ber-

TACCINI G. : *Gior. italiano Dermat. e Sifil.*, 1936, *71*, n° 4 ; *I.J.L.*, 1937, 550. (46) BERTACCINI G. : *I.J.L.*, 1953, 578 (résumé). — (47) BERTACCINI G. : Cycloserine in the treatment of leprosy (preliminary report). - *VII^e Cong. Intern. Lepro.* (Tokyo), 1958 - Abstr., p. 155. — (48) BLUETH A. : *Lep. Rev.*, 1939, *10*, 109-112 ; *I.J.L.*, 1939, 588. — (49) BOLGERT M., MONTEL L.R., MOLLINEDO R. : *B.S.P.E.*, 1950, *43*, 390-391.

(50) BOLGERT M., MONTEL L.R., MOLINEDO R. : *B.S.P.E.*, 1951, *44*, 521-522 ; *I.J.L.*, 1952, 402. — (51) BOYD D.H.A., STEWART S.M., SOMNER A.P. *et al.* : *Tubercle* (London), 1959, *40*, 369-376 ; *I.J.L.*, 1960, 91. — (52) BRAGA R.R. : *Rev. Leprol.* São Paulo, 1935, *3*, 7-32 ; *I.J.L.*, 1936, 393. — (53) BRAULT : *Lepra*, 1905, *5*, 135-139 ; *Arq. Serv. Nac. Lepra* (Rio J.), 1946, *4*, 3, p. 36. — (54) BRODHAGE H. : *Lep. Rev*, 1958, *29*, 148-154 ; *I.J.L.*, 1959, 411 ; *T.D.B.*, 1958, 1237. — (55) BROWN J.A.K. : *West African Med. J.*, 1935, *8*, 2; *T.D.B.*, 1936, *33*, 614. — (56) BUKER R.S. : *Lep. India*, 1935, *7*, 109 ; *I.J.L.*, 1937, 122. — (57) BURKITT R.W. : *East African Med. J.*, 1935, *11*, 356-358 ; *I.J.L.*, 1936, 393. — (58) BUSHBY S.R.M., BARNETT M. : *I.J.L.*, 1953, *21*, 467-468. — (59) BUU-HOI N.P., BANG T.V., TIEP Ng. D., XUONG N.D. : On the use of isonicotinylhydrazones in chemotherapy of leprosy. - *Trans. VII^e Cong. Intern. Lepr.* (Tokyo), 1958, pp. 323-329.

(60) DE CAIRES P.F. : Iron therapy in severe cutaneous leprosy. - *Brit. Guiana Med. Ann.*, 1943, *27*, 132-136 ; *I.J.L.*, 1944, 132. — (61) CAMPOS MAGALHAES M.J. : *J. do Médico*, 1955, *28*, 909-914 ; *I.J.L.*, 1956, 354. — (62) CANNATA C. (Emploi de vitamines B_1 et D_2 à hautes doses dans la lèpre). - *Gazz. Sanit.*, 1950, 5. — (63) CAPURRO E.T. : *I.J.L.*, 1948, 412 (résumé). — (64) CAPURRO E.T., GUILLOT C.F. : *I.J.L.*, 1948, *16*, 283 (résumé). — (65) CAPURRO E.T., WILKINSON F. : *Diá Méd.*, 1953, *26* 1666-1667 ; *I.J.L.*, 1954, 482. — (66) CARDIS F. : *Bull. Soc. Méd. Hôp.* Paris, 1957, 8 févr., pp. 127-130. — (66 bis) CARPENTER C.M., STOCKINGER H.E., ACKERMAN H., SHURLAND L.G. : Chemotherapy of murine leprosy. - *I.J.L.*, 1948, *16*, 268-269. — (67) CASTRO PALOMINO J., CURBELO A., GRAU TRIANA J., MARQUEZ V. : *Bol. Soc. Cubana Dermat. y Sifil.*, 1949, *6*, 121 ; *I.J.L.*, 1951, 383. — (68) CAWSTON F.G. : Antimony in leprosy. - *British Med. J.*, 1920, *2*, 76, et *J. Trop. Med.*, 1925, *25*, 27, 345 ; *B.I.P.*, 1921, 381. — (69) CAWSTON F.G. : *J. Trop. Med. and Hyg.*, 1922, *25*, 1^er févr., p. 27 ; *B.I.P.*, 1922, p. 251.

(70) CHABAUD A. : *B.S.P.E.*, 1947, *40*. 332-333 ; *I.J.L.*, 1948, 512. — (71) CHAGLASSIAN H.T. : Traitement de la lèpre par le Calciférol. - *Laval méd.*, 1949, *14*, n° 8, 1115 ; *Ann. Derm. Syph.* Paris, 1951, 513. — (72) CHAGLASSIAN H.T. : *J. Invest. Dermatol.*, 1948, *10*, 303 ; *I.J.L.*, 1949, 165. — (73) CHALA IGNACIO : *Rev. Fac. Méd. Bogota*, 1942, juillet, 1-12 ; *T.D.B.*, 1943, 248. — (74) CHAMBON L., PESTEL M., VAN-AI Ng. : *B.S.P.E.*, 1958, *51*, 554-561. — (75) CHAMBON M., POURTOY H. : Etude de la sensibilité, *in vitro*, des mycobactéries léproïdes à quelques antiseptiques et antibiotiques. - *Lyon Pharmaceutique*, 1956, n° 7 (numéro spécial), pp. 23-28. — (76) CHANG Y.T. : *I.J.L.*, 1953, *21*, 57-71. — (77) CHANG Y.T. : *I.J.L.*, 1954, *22*, 331-346 ; *B.I.P.*, 1956, 2727. — (78) CHANG Y.T. : *I.J.L.*, 1955, *23*, 167-180. — (79) CHANG Y.T. : *I.J.L.*, 1956, *24*, 307-314 ; *B.I.P.*, 1958, 1972.

(80) CHANG Y.T. : Chemotherapy of murine leprosy. - *Publ. Hlth Rep.*, 1956, *71*, 998-999. — (81) CHANG Y.T. : *I.J.L.*, 1957, *25*, 130-145 ; *T.D.B.*, 1958, 529. — (82) CHANG Y.T. : *I.J.L.*, 1957, *25*, 257-261. — (83) CHANG Y.T. : Effects of kanamycin, streptovaricin, paromomycin, novobiocin and ristocetin on murine leprosy. - *Amer. Rev. Tuberc.*, 1959, *79*, 673-676 ; *B.I.P.*, 1959, 59-10602 ; *T.D.B.*, 1959, 950 ; *I.J.L.*, 1959, 411. — (84) CHANG Y.T., DOULL J.A. : Drug screening in murine leprosy. Summary of methods and results. A review. - *Lep. Briefs*, 1953, *4*, n° 8, aug. — (85) CHATTERJI S.N. : Three cases treated with mercurochrome 220. - *Lep. India*, 1933, *5*, 79 ; *I.J.L.*, 1933, 388. — (86) CHAUSSINAND R. : L'infection murine due au bacille de Stefansky n'est pas une lèpre. - *Bull. Acad. Méd.*, 1948, *132*, 486. — (87) CHAUSSINAND R., GABBAI A., DORENLOT H., VIETTE M. : *B.S.P.E.*, 1953, *46*, 905-910 ; *B.I.P.*, 1954, 1028 ; *T.D.B.*, 1954, 806. — (88) CHAUSSINAND R., PARIS C., CROUGUE O. : *Ann. I.P.*, 1948, *75*, 92-94 ; *I.J.L.*, 1949, 171. — (89) CHAUSSINAND R., PARIS C., CROUGUE O. : *B.S.P.E.*, 1948, *41*, 573-576.

(90) CHAUSSINAND R., VIETTE M., DEZEST, KRUG O. : *Ann. I.P.*, 1953, *85*, 398-402 ; *T.D.B.*, 1954, 67 ; *C.A.*, 1954, 1567 h. — (91) CHAUSSINAND R., VIETTE M.,

Krug O. : *Ann. I.P.*, 1953, *84*, 431-434 ; *I.J.L.*, 1954, 253. — (92) Chaussinand R., Viette M., Krug O. : *Ann. I.P.*, 1955, *88*, 378-381 ; *I.J.L.*, 1955, 356. — (93) Chorine V. : *B.S.P.E.*, 1939, *32*, 587-591. — (94) Chorine V. : *C.R. Acad. Sci.*, 1945, *220*, numéros : 1, 2, 3, 4, 5, 150-151, 3, 8, 15, 22 et 29 janvier ; *Prod. pharm.*, 1946, 240. — (95) Chorine V., Berny P. : Note sur quelques essais infructueux de traitement de la lèpre murine. - *B.S.P.E.*, 1938, *31*, 588-589 ; *I.J.L.*, 1939, 127. — (96) Cochrane R.G., Paul Raj M. : *Lep. India*, 1937, *9*, 75 ; *I.J.L.*, 1938, 593. — (97) Coelho J.T. : *Rev. med.* de Minas, 1937, *5*, n° 51, p. 9 ; *B.I.P.*, 1938, 872. — (98) Coletsos P.J. : *Ann. I.P.*, 1957, *93*, 563-580. — (99) Colucci C.F., Jacono G. : Consideraciones sobre la accion de la estreptomicina intradermica en la lepra. - *Arch. italiano Sci. Med. Trop. e Paras.*, 1951, avril-mai, p. 527 ; *Fontilles*, 1952, juillet, p. 201.

(100) Contreras, Guillen, Terencio, Tarabini : *Fontilles*, 1959, 4 (7), 545-557. — (100 bis) Contreras, Guillen, Terencio, Tarabini : *Fontilles*, 1960, *5*, 1, 49-55. — (101) Contreras F., Guillen J., Torrella E. : *Mem. VI^e Cong. Intern. Lepr.* (Madrid), 1953, p. 320 ; *I.J.L.*, 1953, 571. — (102) Convit J. : *Rev. San. y Asist. Social* (Caracas), 1943, *8*, 641 ; *I.J.L.*, 1948, 120. — (102 bis) Convit J., Lapenta P., Mendoza S.J. : The methylene blue test in leprosy. - *I.J.L.*, 1960, *28*, 233-238. — (103) Cormia F., Costello M., Barker L. *et al.* : *A.M.A. Arch. Dermat. et Syph.*, 1953, *68*, 536-544 ; *I.J.L.*, 1954, 236. — (104) Correa de Carvalho J. : *Rev. Leprol.* São Paulo, 1935, *3*, 174-177 ; *I.J.L.*, 1937, 404. — (105) Correa de Carvalho J. : *Rev. Leprol.* São Paulo, 1935, *3*, 38-43 ; *I.J.L.*, 1937, 121. — (106) Costello M.H. : *A.M.A., Arch. Dermat. et Syph.*, 1953, *68*, 225-226 ; *I.J.L.*, 1954, 236. — (107) Costello M. : *A.M.A., Arch. Dermat. et Syph.*, 1953, *68*, 597-598 ; *I.J.L.*, 1954, 236. — (108) Cottini G.B. : *Il Dermosifilografo*, 1949, *3*, 109. — (109) Cottini G.B. : *Mem. VI^e Cong. Intern. Lepr.* (Madrid), 1953, pp. 460-461.

(110) Courmes E., Benz M. : *Arch. Inst. Pasteur Guadeloupe*, 1959, pp. 73-84 ; *I.J.L.*, 1960, 199. — (111) Couto M. : Tratamento da lepra por injeçoes intravenosas de azul de metileno a 1 %. - *Bol. Acad. Nac. Med.*, 1927, *99*, 413-416. — (112) Crocker H.R. : *Lancet*, 1896. *2*, 364 ; *Arq. Serv. Nac. Lepra* (Rio J.), 1946, *4*, 3, 315. — (113) Croshaw B. : *J. Applied Bact.*, 1954, *17*, 171-174 ; *I.J.L.*, 1956, 123. — (114) Cruickshank J.C. : *Lancet*, 1953, *264*, 624-625. — (115) Cruickshank J.C. : *Lancet*, 1954, *2*, 528-529 ; *I.J.L.*, 1954, 495. — (116) Cuttle T.D. : *Amer. J. Med. Sci.*, 1947, *214*, 385-388 ; *T.D.B.*, 1948, 189 ; *I.J.L.*, 1950, 120. — (117) Dastugue G. *et al.* : *Sem. Hôp.* Paris, 1957, *33*, 6, 519-527 ; *Prod. pharm.*, 1958, 570. — (118) Davidson W.S. : *Lep. Rev.*, 1954, *25*, 69-73 ; *I.J.L.*, 1955, 103. — (119) Davidson W.S. : *Lep. Rev.*, 1955, *26*, 104-106 ; *I.J.L.*, 1956, 354.

(120) Davison A.R. : *I.J.L.*, 1948, *16*, 23-28. — (121) Davison A.R. : *I.J.L.*, 1956, *24*, 393-401 ; *B.I.P.*, 1958, 1970 ; *T.D.B.*, 1957, 1199. — (122) Davison A.R. : *East African Med. J.*, 1957, *34*, 385-390 ; *I.J.L.*, 1957, 422. — (123) Delamare G., Achitouv : *Bull. Acad. Méd.*, 1923, *90*, 488 ; *B.I.P.*, 1924, 633. — (124) Delanoe : *B.S.P.,E.* 1935, *28*, 348. — *I.J.L.*, 1936, 391. — (125) Delinotte H. : *I.J.L.*, 1939, *7*, 517-547. — (126) Denney O.E. : *Phil. J. of Sc. Trop. Med.*, 1915, *10*, n° 6, pp. 357-364. — (127) Dharmendra : *Lep. India*, 1950, *22*, 4-5 ; *T.D.B.*, 1950, 632 ; *I.J.L.*, 1950, 551. — (128) Dharmendra, Chatterjee K.R. : *Lep. India*, 1954, *26*, 49-54 ; *I.J.L.*, 1955, 102. — (129) Dharmendra, Mukherjee N. : *Indian J. Med. Res.*, 1946, *34*, 237-239 ; *B.I.P.*, 1947, 707.

(130) Dharmendra, Mukherji N.N. : *Indian J. Med. Res.*, 1940, *27*, 627-630 ; *I.J.L.*, 1940, 554. — (131) Dharmendra, Sen : *Bull. Calcutta Sch. Trop. Med.*, 1954, *2*, 16-17 ; *T.D.B.*, 1955, 548. — (132) Diesing : *Arch. f. Schiffs- u. Trop. Hyg.*, 1904, 564 ; *Arq. Serv. Nac. Lepra* (Rio J.), 1946, *4*, 3, 316. — (133) Diniz O., Da Costa Carvalho G. : *Arq. mineiros Leprol.*, 1951, *11*, 133-141 ; *I.J.L.*, 1953, 415. — (134) Dorolle P., Quang-Ly N. : *Bull. Soc. Méd. Chir. Indoch.*, 1935, *13*, 21-24 ; *I.J.L.*, 1936, 392. — (135) Dorolle P., Quang-Ly N., Van Huy H., Van Tam T. : *B.S.P.E.*, 1935, *28*, 839 ; *I.J.L.*, 1936, 540. — (136) Doull J.A. : *Bol. Of. Sanit. Panamericana*, 1951, *31*, 3, 217-222. — (137) Doull J.A. : *I.J.L.*, 1954, *22*, 377-402. — (138) Doull J.A. : Bluish discoloration in lepromatous lesions during treatment with Amodiaquin. - *I.J.L.*, 1959, *27*, 385-387. — (139) Doull J.A., Rodriguez J.N. *et al.* : *I.J.L.*, 1957, *25*, 3, 173-192.

(140) Doull J.A., Rodriguez J.N. *et al.* : *I.J.L.*, 1960, *28*, 12-17. — (141) Doull J.A., Rodriguez J.N. *et al.* : *I.J.L*, 1960, *28*, 18-21. — (142) Doy C.H., Dixson S., Rubbo S.D. : *Amer. Rev. Tuberc.*, 1959, *79*, 492-496 ; *B.I.P.*, 1960, 60-06273. — (143) Dreisbach J., Cochrane R.G. : *Lep. Rev.*, 1958, *29*, 136-142 ; *I.J.L.*, 1959, 400 ; *T.D.B.*, 1958, 1236. — (144) Dubois A. : *B.S.P.E.*, 1935, 28, 550 ; *I.J.L.*, 1936, 391. — (145) Dubois A., Ury J. : *Ann. Soc. belge Méd. Trop.*, 1933, *13* ; *I.J.L.*, 1933, 509. — (145 bis) Dubois A., Van Hoof L. : La lèpre au Congo Belge en 1938. - *Mém. Inst. Roy. Col. Belge*, 1940, tome *10*. — (146) Dubois A., Westerlinck H., Degotte J. : *Ann. Soc. Belge Méd. Trop.*, 1935, *15*, n° 1, 19-25. — (147) Dubois A., Westerlinck H., Degotte J. : *B.S.P.E.*, 1935, *28*, 63 ; *I.J.L.*, 1935, 509. — (148) Dumont R. : Le conflit des conceptions médicales au Congo. - *Avenir Colonial Belge* (Léopoldville), 1934, 26 nov. - 4 déc. — (149) Duperrat B., Basset A. : *Mem. VI^e Cong. Intern. Lepr.* (Madrid), 1953, pp. 429-431.

(150) Duperrat B., Basset A. : L'A.C.T.H. dans le traitement de la lèpre. - *Mem. VI^e Cong. Intern. Lepr.* (Madrid), 1953, pp. 432-434. — (151) Duperrat, Bory, Basset : *Bull. Soc. française Derm. et Syph.*, 1952, *59*, 136-137. — (152) Ehlers : *Munch. Med. Woch.*, 1910, *39*, 4 oct., p. 2141 ; *B.I.P.*, 1910, 141. — (153) Emerson G.A., Anderson H. : Toxicity of certain proposed antileprosy drugs. - *I.J.L.*, 1934, *2*, 3 ; *B.I.P.*, 1935, 703. — (154) Emerson G.A., Salle A.J. : *In vitro* leprocidal activity of some non-chaulmoogryl compounds. - *Proc. Soc. exp. Biol.*, 1934, *31*, 428 ; *T.D.B.*, 1934, 547. — (155) Erickson P.T. : *American Clinica*, 1949, *14*, 123-128. — (156 Erickson P.T. : *I.J.L.*, 1951, *19*, 1-14 ; *T.D.B.*, 1951, 1001. — (157) Escher D.H., Johanny R. : *Med. News Bull.*, 1948, *1*, 3-14 ; *I.J.L.*, 1949, 165. — (158) Eubanas F.C. : *J. Phil. Is. med. Ass.*, 1927, *7*, 319. — (158 bis) Eurohashi T., Takahashi T., Oshima S., Uemura M. : Evaluation of the therapeutic effect of Kanamycin and streptomycin in the treatment of murine leprosy in rats. - *Lepro*, 1959, *28*, 80-84 ; *I.J.L.*, 1960, 348. — (159) Faget G.H., Erickson P.T. : *I.J.L.*, 1947, *15*, 146-153 ; *T.D.B.*, 1948, 442.

(160) Faget G.H., Pogge R.C. : *I.J.L.*, 1944, *12*, 7-10 ; *T.D.B.*, 1946, 460. — (161) Faget G.H., Pogge R.C. : *Publ. Hlth Rep.*, 1945, *60*, 324 ; *I.J.L.*, 1946, 183. — (162) Fegeler F. : *I.J.L.*, 1953, *21*, 573 (résumé). — (162 bis) Fegeler F. : Günstige Wirkùng von Kanamycin bei experimentellen Ratten Lepra. - *Ztschr. Tropenmed. ù. Parasitol.*, 1959, *10* (4), 447-449 ; *T.D.B.*, 1960, 915. — (163) Feldt : *Klin. Wochenschr.*, 1927, *6*, 24, 1136. — (164) Feldt : *Klin. Wochenschr.*, 1928, *7*, 2, 73. — (165) Fernandez J.M.M., Bergel M. : *Rev. Argentina Dermatosif.*, 1947, *31*, 513-527 ; *T.D.B.*, 1948, 1013 ; *I.J.L.*, 1948, 502. — (166) Fernandez J.M.M., Bergel M., Carboni E.A. : *I.J.L.*, 1948, *16*, 273. — (167) Fernandez J.M.M., Compa F., Mercau A. : *Diá Méd.*, 1953, *24*, 134-135 ; *I.J.L.*, 1954, 111. — (168) Fernandez J.M.M., Schujman S. : *Rev. argentina Dermatosif.*, 1934, *28*, n° 1 ; *I.J.L.*, 1936, 128. — (169) Fernandez J.M.M., Schujman S. : *Rev. Paul. de Leprol.*, 1935, *2*, 157-168 ; *I.J.L.*, 1936, 551.

(170) Féron J. : *B.S.P.E.*, 1933, *26*, 981. — (171) Féron J. : *B.S.P.E.*, 1934, *27*, 120, et *C.R. Acad. Sci.*, 1934, *195*, 5 févr. ; *I.J.L.*, 1935, 110. — (172) Féron J. : *B.S.P.E.*, 1936, *29*, 647 ; *I.J.L.*, 1937, 120. — (173) Féron J. : *B.S.P.E.*, 1950, *43*, 389-390 ; *I.J.L.*, 1951, 256. — (174) Féron J., Lancien A. : *C.R. Acad. Sci.*, 1934, *198*, 683. — (175) Ferreira : *Publicações Medicas*, 1950, *20*, n° 176, pp. 25-28 ; *T.D.B.*, 1951, 45. — (176) Ferrier P. : *B.S.P.E.*, 1931, *24*, 852 ; *I.J.L.*, 1933, 378. — (177) Fidanza E.P., Carillo, Calcagno : *Rev. argentina Dermatosif.*, 1939, *23*, 159-165 ; *B.I.P.*, 1941, 21. — (178) Figueredo N., Desai S.D. : *Lep. India*, 1946, *18*, 53 ; *I.J.L.*, 1947, 133 ; *T.D.B.*, 1947, 214. — (179) Figueredo N., Desai S.D. : *Lep. India*, 1946, *18*, 51-52 ; *T.D.B.*, 1947, 214.

(180) Fiol H. : *Prensa med. Argent.*, 1955, *42*, 26, 1929-1936 ; *I.J.L.*, 1956, 114. — (181) Fiol H., Manzi R. : Dihidroestreptomicina intradermica en lepra. - *Leprologia*, 1956, *1*, 72-74. — (182) Fite G.L., Erickson P.T., Gemar F., Johansen F.A. : *I.J.L.*, 1947, *15*, 154-161 ; *T.D.B.*, 1948, 442. — (183) Floch H. : *Arch. I.P. Guyane*, 1953, n° 308 ; *T.D.B.*, 1954, 807. — (184) Floch H. : *B.S.P.E.*, 1954, *47*, 21-25 ; *T.D.B.*, 1954, 806. — (185) Floch H. : *B.S.P.E.*, 1955, *48*, 402-404. — (186) Floch H., Destombes P. : *Arch. I.P. Guyane*, 1949, n° 195 ; *I.J.L.*, 1951, 99. — (187) Floch H., Horth R. : *Arch. I.P. Guyane*, 1951, n° 243 ; *I.J.L.*, 1953, 118. — (188) Floch H.,

HORTH R. : *Arch. I.P. Guyane*, 1951, n° 245 ; *I.J.L.*, 1953, 278. — **(189)** FLOCH H., HORTH R. : *B.S.P.E.*, 1953, *46*, 262-267 ; *I.J.L.*, 1954, 237 ; *B.I.P.*, 1954, 1022.

(190) FLOCH H., HORTH R. : *B.S.P.E.*, 1952, *45*, 157-160 ; *I.J.L.*, 1954, 112 ; *B.I.P.*, 1954, 1022. — **(191)** FLOCH H., HORTH R. : *B.S.P.E.*, 1952, *45*, 161-166 ; *I.J.L.*, 1954, 112. — **(192)** FLOCH H., MAILLOUX M. : *Arch. I.P. Guyane*, 1956, n° 410. — **(193)** FLOCH H., MAILLOUX M. : *Arch. I.P. Guyane*, 1958, n° 449. — **(194)** FLOCH H., MAILLOUX M. : *B.S.P.E.*, 1958, *51*, 290-293. — **(195)** FLOCH H., MAILLOUX M. : *B.S.P.E.*, 1958, *51*, 570-574, et *Arch. I.P. Guyane*, 1958, n° 450. — **(196)** FLOCH H., SUREAU P. : *Arch. I.P. Guyane*, 1952, n° 252, et *B.S.P.E.*, 1952, *45*, 443-446 ; *I.J.L.*, 1954, 237. — **(197)** FLOCH H., SUREAU P. : *B.S.P.E.*, 1953, *46*, 1001-1009 ; *I.J.L.*, 1954, 481, et *Arch. I.P. Guyane*, 1953, n° 292 ; *T.D.B.*, 1954, 599. — **(198)** FLOCH H., SUREAU P. : *B.S.P.E.*, 1953, *46*, 631-637 ; *T.D.B.*, 1954, 392, et *Arch. I.P. Guyane*, 1953, n° 290. — **(199)** FOX D.L. : *I.J.L.*, 1939, *7*, 554-557.

(200) GALLAY : Expériences thérapeutiques sur la lèpre, faites à Pondichéry. - *Arch. Méd. Naval. Col.*, 1894, pp. 227-235 et 275-287, et *Arch. Méd. Naval. Col.*, 1896, pp. 292-306. — **(201)** GANS O. : *Ann. Dermat. et Syph.*, 1953, *80*, 345-359 ; *I.J.L.*, 1954, 482. — **(202)** GARDUNO D.M. : *J. Philippine Med. Ass.*, 1953, n° 9, 451-462 ; *T.D.B.*, 1954, 277. — **(203)** GARDUNO D.M., DE LEON D.M. : *J. Philippine Med. Ass.*, 1951, févr., pp. 93-101 ; *T.D.B.*, 1951, 1128. — **(204)** GARRET A. : *Lep. Rev.*, 1955, *26*, 171-175 ; *I.J.L.*, 1956, 235. — **(204 bis)** GARRETT A.S. : *Lep. Rev.*, 1959, *30*, 118 ; *I.J.L.*, 1960, 341. — **(205)** GARZÓN R. : Nuestra experiencia en el tratamiento de la lepra con quimioterapicos y antibioticos. - *Mem. VI^e Cong. Intern. Lepr.* (Madrid), 1953, pp. 305-310. — **(206)** GATÉ J., ROUSSET J. : *Bull. Soc. française Derm. et Syph.*, 1953, *60*, 185 ; *B.I.P.*, 1954, 1028. — **(207)** GATÉ J., ROUSSET J. : *Presse médicale*, 1956, *64*, 28, p. 660. — **(208)** GATÉ J., ROUSSET J., CHAVIGNY A. : *Bull. Soc. française Derm. et Syph.*, 1950, *57*, 361-362. — **(209)** GATTI C., GAONA R.J. : Cebion bei der Lepra-Behandlung. - *B.I.P.*, 1939, p. 468 (résumé).

(210) GAUCHER : cité par GOUGEROT, in : « Nouvelle Pratique Dermatol. », 1936, tome 3 (Lèpre) ; *Arq. Serv. Nac. Lepra* (Rio J.), 1946, *4*, 3, 315. — **(211)** GAY PRIETO J. : *I.J.L.*, 1948, p. 275. — **(212)** GAY PRIETO J. : Tratamiento de los lepromas gigantes con inyecciones intra lesionales de cortisona. - *Mem. VI^e Cong. Intern. Lepr.* (Madrid), 1953, p. 424 ; *I.J.L.*, 1953, 581. — **(213)** GAY PRIETO J., CONTRERAS DUEÑAS F. : *I.J.L.*, 1948, *16*, 274. — **(214)** GENÚ J.O.H., DE OLIVEIRA LIMA S. : *Rev. bras. leprol.*, 1949, 3, 187-190 ; *T.D.B.*, 1950, 551. — **(215)** GHOSH S., MUKERJEE N. : *Indian J. Dermat.*, Calcutta, 1956, n° 3, 85-89. — **(216)** GILLIER R., TISSEUIL J. : Essais de traitement de la lèpre du rat (3^e série). - *B.S.P.E.*, 1934, *27*, 189. — **(217)** GIROLAMI M. : *Arch. italiano Sci. med. trop.*, 1954, *35*, 567-606 ; *B.I.P.*, 1956, 2736 ; *I.J.L*, 1957, 159 — **(218)** GLINGANI A. : *Dermosifil.*, 1935, *10*, 684-698 ; *I.J.L.*, 1936, 543. — **(219)** GMINDER E. : *Dtsch. med. Wschr.*, 1939, août, 1346 ; *T.D.B.*, 1940, 333.

(220) GMINDER E. : *Arch. f. Schiffs-ù. Trop. Hyg.*, 1940, *44*, 171-180 ; *B.I.P.*, 1941, 22. — **(221)** DE GOLOVINE S. : *B.S.P.E.*, 1935, *28*, 784. — **(222)** DE GOLOVINE S. : *Monde médical*, 1938, pp. 939-940 ; *I.J.L.*, 1940, 251. — **(223)** DE GOLOVINE S. : *Arch. f. Schiffs-ù. Trop. Hyg.*, 1940, *44*, 39-42 ; *B.I.P.*, 1941, 21. — **(224)** GOMES J.M. : *Arch. Dermat. Syph.* São Paulo, 1938, *2*, 147-166 ; *I.J.L.*, 1940, 542. — **(225)** GOMES J.M. : *Rev. Med. Brasileira*, oct. 1939 ; *I.J.L.*, 1940, 542. — **(226)** GOMES J.M. : *Brasil. medico*, 1940, *54*, 140-143 ; *I.J.L.*, 1943, 83. — **(227)** GONZALEZ C.S. : *Med. Mexicana*, 1937, n° 290 ; *I.J.L.*, 1938, 276. — **(228)** GONZALES OCHOA A., MARTINEZ BAEZ M., LAVALLE AGUILAR P., CASTRO ESTRADA S. : *Bol. Of. Sanit. Panamericana*, 1952, *33*, 306 ; *T.D.B.*, 1952, 220. — **(229)** GONZALES URUENA J. : Le traitement de la lèpre par le bleu de méthylène. - *IX^e Cong. Dermatol.*, 1936, vol. 2 ; *I.J.L.*, 1937, 404.

(230) GOULDING R., ROBSON J.M., REES R.J.W. : *Lancet*, 1953, *1*, 423-424 ; *I.J.L.*, 1954, 372. — **(231)** GRAMBERG K.P.C.A. : *Doc. Neerlandica et Indonesica Morb. Trop.*, 1951, *3*, 75-82 ; *I.J.L.*, 1952, 161. — **(232)** GRECO N.V. : *Semana med.*, 1935, *2*, 597-605 ; *I.J.L.*, 1936, 552. — **(233)** GRILLO J. : *Zeitschr. f. Hyg. und Inf. Krank.*, 1948, *127*, 588-591 ; *T.D.B.*, 1949, 749 ; *I.J.L.*, 1950,

552. — (234) GRIMES Ch., CLUZET, MINEC : *B.S.P.E.*, 1935, *28*, 415 ; *I.J.L.*, 1936, 391. — (234 bis) GRÜNBERG E., SCHNITZER R.J. : *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 1951, *54*, 107-114. — (235) GRÜNBERG E., TITSWORTH E.H. : *Amer. Rev. Tuberc.*, 1953, *67*, 674-675 ; *C.A.*, 1954, 4042 c. — (236) GRÜNBERG E., TITSWORTH E., THOMAS M. : *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1955, *89*, 34-36 ; *I.J.L.*, 1957, 311 ; *C.A.*, 1955, 11874 b. — (237) GÜRUN H. : *J.A.M.A.*, 1952, *148*, 764 ; *I.J.L.*, 1953, 277. — (238) GUSSENHOVEN G.A. : *Nederlands. Tijds. Geneesk.*, 1954, *98*, 2481-2487 ; *I.J.L.*, 1955, 102 ; *B.I.P.*, 1956, 2735. — (239) HALE J.H., MOLESWORTH B.D., RUSSEL D.A., LEE L.H. : *I.J.L.*, 1954, *22*, 297-302 ; *B.I.P.*, 1956, 2735.

(240) HALLOPEAU, AINE : *Bull. Soc. française Derm. et Syph.*, 1907, *18*, 45 ; *Arq. Serv. Nac. Lepra* (Rio J.), 1946, *4*, 3, 316. — (241) HARTER P.S. : Essai de dérivés de la vitamine K dans la maladie de Hansen. - *Thèse Doct. Méd.* Paris, 1956. — (242) HASLE G. : *B.S.P.E.*, 1929, *22*, 11. — (243) HAYATA H., OBI K. : Le traitement de la lèpre par la Germanine. - *Lepro*, 1937, *8*, 417-429 ; *I.J.L.*, 1938, 276. — (244) HAYTHORNTHWAITE H.M. : *Lep. India*, 1943, *15*, 20-22 ; *T.D.B.*, 1943, 702. — (245) HEINEMANN H. : *Geneesk. Tijdschr. Nederlandsch. Indië*, 1925, *65*, 66 ; *B.I.P.*, 1925, 955. — (246) HERRERA G. : *I.J.L.*, 1949, *17*, 35-42. — (247) Van HEUTZ J.B. : *Ann. Soc. belge Méd. Trop.*, 1932, *12*, 385 ; *I.J.L.*, 1933, 380. — (248) HIGUTI K. : *Lepro*, 1936, *7*, 17 ; *I.J.L.*, 1937, 404. — (249) HIRANO N., SUSHIDA K. : *Yokohama med. Bull.*, 1956, *7*, 57-63.

(250) HIRANO N., SUSHIDA K. : *Lepro*, 1957, *26*, 273-276 ; *I.J.L.*, 1958, 189 et *Yokohama Med. Bull.*, 1957, *8*, 87-92 ; *T.D.B.*, 1958, 662. — (251) HIRANO N., SUSHIDA K. : *Lepro*, 1957, *26*, 315-317 ; *I.J.L.*, 1959, 186, et *Yokohama Med. Bull.*, 1958, *9*, 21-25. — (252) HIRANO N., SUSHIDA K. : Chemotherapy of murine leprosy by isoniazid derivatives. - *VII^e Cong. Intern. Lepr.* (Tokyo), 1958 Abstr., p. 168. — (253) HIRANO N., SUSHIDA K., MATSUDA S. : *Yokohama Med. Bull.*, 1959, *10*, 79-82, et *Lepro*, 1958, *27*, 485-487 ; *B.I.P.*, 1959, 59, 10623 ; *T.D.B.*, 1959, 1149 ; *I.J.L.*, 1960, 210. — (254) HOBBY G.L., DONIKIAN M.A. : *Amer. Rev. Tuberc.*, 1955, *72*, 846-850 ; *I.J.L.*, 1956, 124 ; *B.I.P.*, 1958, 1972. — (255) HOBBY G.L., HANKS J.H., DONIKIAN M.A., BACKERMAN T. : An evaluation of chemotherapeutic agents in the control of experimental infections due to *Myc. leprae murium*. - *Amer. Rev. Tuberc.*, 1954, n° 2, 173-191 ; *T.D.B.*, 1954, 808, et *Mem. VI^e Cong. Intern. Lepr.* (Madrid), 1953, 373-381. — (256) HOFFMANN W.H. : *Arch. f. Schiffs-ù. Trop. Hyg.*, 1927, *31*, 139, et *Munch. med. Woch.*, 1927, *53*, 603. — (257) HOFFMANN W.H. : *Lep. Rev.*, 1931, *2*, 43 ; *I.J.L.*, 1933, 121. — (258) HOLMES TAYLOR W.M. : *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. and Hyg.*, 1953, *47*, 334-335. — (259) HOU H.C. : *I.J.L.*, 1939, *7*, 455-462.

(260) ICHIHARA T., NONAKA S., FUJITA Y. : *Lepro*, 1955, *24*, 33-39 ; *I.J.L.*, 1955, 486. — (261) IGLESIA M.H., SCAPINI J.F., CASTANE DECOUD A. : *Mem. VI^e Cong. Intern. Lepr.* (Madrid), 1953, pp. 354-358, et *Rev. Asoc. méd. argent.*, 1954, *68*, 91-93. — (262) IGLESIA R.V. : *Semana med.*, 1943, *17*, 956-958 ; *I.J.L.*, 1943, 98. — (263) ILARSHIE M.I. (Expérience d'hypnothérapie chez des lépreux). - *I.J.L.*, 1957, *25*, 430. — (263 bis) ILARSHIE M.I. : *Sbornik Nauchnykh Rabot po Leprologii i Dermatologii*, 1956, n° 8, Rostov-on-Don (Rostov Book Publisher, 340 pp.) ; *I.J.L.*, 1960, 352. — (264) Institut Pasteur de la Guadeloupe (D^r F. LITALIEN) : Essai de traitement de la lèpre par la Spiramycine. - *Arch. Inst. Pasteur Guadeloupe*, rapport technique 1957, pp. 26-27. — (265) JOHANSEN F.A., ERICKSON P.T. : *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 1952, *55*, 1154-1160 ; *I.J.L.*, 1953, 276. — (266) JONES L.R. : *Analyt. Chem.*, 1956, *28*, 1, 39-41 ; *J. Pharm. Belg.*, 1956, 287. — (267) JOPLING W.H., RIDLEY D.S. : *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. and Hyg.*, 1954, n° 2, 132-138 ; *T.D.B.*, 1954, 699. — (268) JOPLING W.H., RIDLEY D.S. : *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. and Hyg.*, 1956, *50*, 107-108. — (269) JOPLING W.H., RIDLEY D.S. : *Lep. Rev.*, 1958, *29*, 143-147 ; *T.D.B.*, 1958, 1237 ; *I.J.L.*, 1959, 401. — (269 bis) KANAZAWA K.I., TSUCHIYA K., ARAKI T. : A new antituberculous amino acid. - *Amer. Rev. Resp. Dis.*, 1960, 81, 924 ; *I.J.L.*, 1960, 488.

(270) KAWAGUCHI Y., KANAI K., YANAGISAWA K. : *Jap. J. Microbiol.*, 1958, 2/1, 95-99 ; *B.I.P.*, 1959, 59 10601. — (271) KEIL E. : *Arch. f. Schiffs-ù. Trop. Hyg.*, 1938, *42*, 1-13, et *I.J.L.*, 1938, *6*, 549-551. — (272) KHOSHOO P.N. : *I.J.L.*, 1953, *21*, 402 (résumé). — (273) KIKUTH W., MUDROW-REICHENOW L. : *Zeitschr. Immunitätsf.*, 1950, *107*, 139-151 ; *I.J.L.*, 1951, 515. — (274) KIM-

MIG J., MEYER-ROHN J. : *Hautarzt*, 1957, 8/7, 320-322. — (275) KINGSBURY J. : *Arch. Dermat. et Syph.*, 1931, 24, 6, 1053-1057 ; *T.D.B.*, 1932, 267. — (276) KITS van HEYNINGEN : *Geneesk. Tijdschr. Nederlandsch. Indië*, 1924, *64*, 6, p. 932 ; *B.I.P.*, 1925, 955. — (277) KOBAYASHI S. : *Iryo*, 1951, *5*, 12-14 ; *I.J.L.*, 1954, 111. — (278) KOUZNEZOF V.N. : Experience with the naphtalan oil bath treatment of leprosy. - *I.J.L.*, 1941, *9*, 23-28 ; *B.I.P.*, 1943, 83. — (279) LABERNADIE V. : *B.S.P.E.*, 1927, *20*, 773-779.

(280) LAGOUDAKY S. : La lèpre et le cadior. - *Bull. Léproserie Neshu El Bahari* (Behera), 1939, *8*, 1322 et 1329 ; *I.J.L.*, 1940, 250. — (281) LANDAU R. : *New York State J. Med.*, 1947, *47*, 1516-1517 ; *I.J.L.*, 1949, 498. — (282) LANGUILLON J., CLARY J. : *Méd. Trop.*, 1959, *19*, 431-437. — (283) LA SCALA M. : *Boll. Sez. Reg. Soc. italiano Dermat. e Sifil.*, 1937, *16*, 54. — (284) LATAPI F. : *Drug Trade News*, 1952, *27*, 24, p. 36. — (285) LATAPI F., BARBA RUBIO J., RODRIGUEZ O. *et al.* : *Mem. VI^e Cong. Intern. Lepr.* (Madrid), 1953, p. 321 ; *I.J.L.*, 1953, 569. — (286) LATAPI F., BARBA RUBIO J., RODRIGUEZ O., ESTRADA S.C. : *J. Invest. Dermatol.*, 1953, *21*, 27-35 ; *T.D.B.*, 1954, 277. — (287) LAVALLE AGUILAR P., MARQUEZ ITURRIBARRIA F. : *Mem. VI^e Cong. Intern. Lepr.* (Madrid), 1953, 366-371 ; *I.J.L.*, 1953, 569. — (288) LAVIRON P. LAURET L. : *B.S.P.E.*, 1953, *46*, 896-899. — (289) LEGGATE J. : *Lep. Rev.*, 1934, *5*, 161 ; *I.J.L.*, 1935, 511.

(290) LEPINE P., MARKIANOS J. : *C.R. Soc. Biol.*, 1935, *118*, 9-10 ; *I.J.L.*, 1936, 393. — (291) LEPINE P., MARKIANOS J. : *B.S.P.E.*, 1936, *29*, 28-30, 243 et 359 ; *I.J.L.*, 1936, 540. — (292) LEVADITI C., CHAIGNEAU-ERHARD H. : *C.R. Soc. Biol.*, 1951, *145*, 328. — (293) LEVADITI C., VAISMAN A., CHAIGNEAU ERHARD H. : *C.R. Acad. Sci*, 1953, *236*, 549-551 ; *I.J.L.*, 1954, 373. — (294) LEW J., CARPENTER C.M. : *Mem. VI^e Cong. Intern. Lepr.* (Madrid), 1953, 358-365 ; *I.J.L.*, 1953, 571. — (295) LINDSAY L.W. : *Lep. Rev.*, 1936, *2*, 51-99. — (296) LIPPI M., TUCCI A. : *Arch. italiano Sci. Med. Trop. e Paras.*, sept. 1953, n° 9, 459-472 ; *T.D.B.*, 1954, 187. — (297) LIPPI M., TUCCI A. : *Arch. italiano Sci. Med. Trop. et Paras.*, nov. 1954, 11, 567-606 ; *I.J.L.*, 1956, 113. — (298) LOMBARDO C. : *Arch. italiano Sci. Med. Trop. et Paras.*, sept. 1953, n° 9, 459-472 ; *T.D.B.*, 1952, *263*, 1012-1013 ; *I.J.L.*, 1953, 120.

(300) LUNDIN F.E. : Seromycin trials in leprosy. - *Publ. Hlth Rep.*, 1956, *71*, 1000. — (301) DE MACEDO O.B., BERTI F. : *Rev. bras. leprol.*, 1955, *23*, 41-52 ; *T.D.B.*, 1957, 54. — (302) MAEDA T. : *Lepro*, 1940, *11*, suppl. 65-66 ; *I.J.L.*, 1945, 167. — (303) MALACARA M. : Terapeutica actual de la lepra. - *Dermatologia* (Mexic.), 1959, *3*, 247-250. — (304) MARCHOUX E., BOURRET G. : *B.S.P.E.*, 1908, *1*, 347 ; *B.I.P.*, 1908, 779. — (305) MARCHOUX E., CHORINE V. : *Bull. Acad. Méd.*, 1935, *113*, 10 ; *I.J.L.*, 1936, 257. — (306) MARCHOUX E., CHORINE V. : Traitement de la lèpre par le tellure. - *Bull. Acad. Méd.*, 1937, n° 27, 20 juillet, 86-92 ; *B.I.P.*, 1938, 871. — (307) MARKIANOS J. : *B.S.P.E.*, 1954, *47*, 32-34 ; *T.D.B.*, 1954, 700. — (308) MATTA : La terapia bismutica nella lepra. - *Gior. italiano Malatt. Vener. e Pelle*, 1923, *44*, 694-697 ; *B.I.P.*, 1923, 527. — (309) MAURANO F. : *Rev. Leprol.* São Paulo, 1935, numéro spécial, 33-37 ; *I.J.L.*, 1936, 548.

(310) MELAMED A.J. : *Dià Méd.*, 1954, *26*, 866-868 ; *I.J.L.*, 1954, 358. — (311) MELAMED A.J. : *Leprologia*, 1958, *3*, 44-52 ; *I.J.L.*, 1960, 88. — (312) DE MELLO H.A. : *Arq. mineiros Leprol.*, 1951, *11*, 148-151 ; *I.J.L.*, 1953, 278. — (313) MENAUT B. : Matière médicale cambodgienne. - Hanoï, 1930. — (314) MERKLEN F., CAP J. (Discussion). - *Trans. VII^e Cong. Intern. Lepr.* (Tokyo), 1958, p. 336. — (315) MERKLEN F.P., RIOU M. : *Bull. Soc. française Derm. et Syph.*, 1952, *59*, 267-270 ; *I.J.L.*, 1954, 237. — (316) MERKLEN F.P., RIOU M. : *Presse médicale*, 1952, *60*, 1570-1572 ; *I.J.L.*, 1954, 237. — (317) MERKLEN F.P., RIOU (M.) : *Bull. Soc. française Derm. et Syph.*, 1953, *60*, p. 55. — (318) MERKLEN F.P., RIOU M. : Résultats favorables d'un an d'essai de dérivés vitaminiques K dans la lèpre. - *B.S.P.E.*, 1953, *46*, 741-748 ; *T.D.B.*, 1954, 392 ; *B.I.P.*, 1953, 1294. — (319) MERKLEN F.P., RIOU M. : *Bull. Soc. française Derm et Syph*, 1955, *62*, 45-48.

(320) MERKLEN F.P., RIOU M.V. : Essai de la nivaquine dans le traitement de la lèpre. - *B.S.P.E.*, 1957, *50*, 888-895 ; *T.D.B.*, 1958, 899 ; *I.J.L.*, 1960, 198. — (321) MERKLEN G. : *Ann. Soc. belge Méd. Trop.*, 1936, *16*, 493-501 ; *I.J.L.*, 1937, 404. — (322) MEYER A. : *Lepra*, 1905, *5*, 259-268 ; *Arq. Serv. Nac. Lepra* (Rio J.), 1946, *4*, 3, 315. — (323) MIGUEL ALONSO A. : Cycloserine in

leprosy therapy. — *VII^e Cong. Internt. Lepr.* (Tokyo) 1958 - Abstr., p. 149. — (324) Milian, Garnier : *Bull. Soc. française Derm. et Syph.*, 1935, *42*, 323 ; *I.J.L.*, 1936, 257. — (325) Misiek M. *et al.* : La mycorhodine, un nouvel antibiotique. - *Antibiotics and Chemotherapy*, 1959, *9*, 280-285 ; *Prod. pharm.*, 1960, 70. — (326) Mitsuda K., Miyata T., Ito M. *et al.* : *Lepro*, 1953, *22*, 262-269 ; *I.J.L.*, 1954, 482. — (327) Miyasaki M. (Discussion). - *Trans. VII^e Cong. Intern. Lepr.* (Tokyo), 1958, p. 292. — (328) Moiser B. : *Lep. Rev.*, 1942, *13*, 6-7 ; *I.J.L.*, 1948, 93. — (329) Molina Garcia M. (Traitement de la lèpre par l'hydrazide de l'acide cyanacétique). - *Medicina clinica*, 1955, *25*, 6, pp. 415-419.

(330) Mom A.M. : Penetrasol y rongalita en los lepromas. - *I.J.L.*, 1948, *16*, 275. — (331) Mom A.M., Bernal S.M. : *I.J.L.*, 1946, *14*, 7. — (332) Mom A.M., Bernal M. : *I.J.L.*, 1946, *14*, 37-41. — (333) Monacelli M. : *Riforma med.* Napoli, 1939, *55*, 460 ; *I.J.L.*, 1940, 540. — (334) Montel M.L.R. : *B.S.P.E.*, 1911, *4*, 48. — (335) Montel L.R. : *Bull. Acad. Méd.*, 1934, *112*, 208. — (336) Montel M.L.R. : *I.J.L.*, 1935, *3*, 84-86. — (337) Montel R. : *B.S.P.E.*, 1935, *28*, 616-626 ; *I.J.L.*, 1936, 391. — (338) Montel R. : *B.S.P.E.*, 1936, *29*, 361-371 ; *I.J.L.*, 1937, 120. — (339) Montel M.L.R. : *I.J.L.*, 1936, *4*, 376-377.

(340) Montel M.L.R. : *I.J.L.*, 1938, *6*, 455. — (341) Montel R. : *B.S.P.E.*, 1945, *38*, 63 ; *I.J.L.*, 1948, 503. — (342) Montel M.L.R. : *Rev. Col. Méd. Chir.*, 1947, pp. 214-216. — (343) Montel R., Bablet J. *et al.* : *B.S.P.E.*, 1936, 29, 560 ; *I.J.L.*, 1937, 122. — (344) Montel R., Chavannes I. : *B.S.P.E.*, 1937, *30*, 587-589 ; *I.J.L.*, 1938, 592. — (345) Montel R., Montel G., Le Van Phung : *B.S.P.E.*, 1936, *29*, 1061-1063 ; *T.D.B.*, 1937, 611. — (346) Montel R., Montel G., Nhuan N.N. : *B.S.P.E.*, 1936, *29*, 1064-1067 ; *I.J.L.*, 1938, 592. — (347) Montel L.R., Mann T.V., Khai N.V. *et al.* : *Bull. Soc. Méd. Chir. Indoch.*, 1934, 12, n° 5 ; *I.J.L.*, 1935, 250. — (348) Montel M.L.R., Van Qué T. : *Bull. Soc. Méd. Chir. Indoch.*, 1935, n° 2. — (349) Montel M., Van Qué T. : *B.S.P.E.*, 1935, *28*, 167 ; *I.J.L.*, 1936, 256.

(350) Montel R., Van Qué T. : *I.J.L.*, 1935, *28*, 86-87, et *B.S.P.E.*, 1934, *27*, 715. — (351) Montestruc E. : *B.S.P.E.*, 1956, *49*, 10-15 ; *I.J.L.*, 1957, 294. — (352) Montestruc E. : *Arch. Inst. Pasteur Martinique*, 1960, *13*, 1-2. pp. 13-16, et *B.S.P.E.*, 1959, *52*, 283-287. — (353) de Moura A.M. : Carotene in the treatment of leprosy. - *Rev. Med. do Parana*, 1939, juillet, São Paulo, 1940 ; *B.I.P.*, 1941, 23. — (354) Mudrow-Reichenow L. : *Mem. VI^e Cong. Intern. Lepr.* (Madrid), 1953, pp. 338-340, et *Ztschr. Tropenmed.*, 1954, *5*, 218 ; *I.J.L.*, 1953, 572 ; *I.J.L.*, 1954, 253. — (355) Muir E. : *Indian J. Med. Res.*, 1927, *15*, 507. — (356) Muir E. : *Lep. India*, 1932, *4*, 7 ; *I.J.L.*, 1933, 127. — (357) Muir E. : *Lep. India*, 1932, *4*, 76 ; *I.J.L.*, 1933, 256. — (358) Muir E. : *I.J.L.*, 1938, *6*, 458 (résumé). — (359) Muir E. : *Lep. Rev.*, 1940, *11*, 162-169 ; *I.J.L.*, 1945, 164.

(360) Muir E., Chatterji S.P. : *Lep. India*, 1932, *4*, 4 ; *I.J.L.*, 1933, 256. — (361) Muir E., Chatterji S.P. : Further notes on mercurochrome. - *Lep. India*, 1933, *5*, 8 ; *I.J.L.*, 1933, 387. — (361 bis) Mukerjee N., Ghosh S. : *I.J.L.*, 1960, *28*, 408-409. — (362) Muneuchi T., Takashashi T. : *Lepro*, 1935, *6*, 47 ; *I.J.L.*, 1936, 559. — (363) Nagao S. : *Lepro*, 1940, *11*, suppl. 65 ; *I.J.L.*, 1945, 165. — (364) Naguib M., Robson J.M. : *Brit. J. Pharmacol.* 1956, *11*, 326-329 ; *B.I.P.*, 1958, 1978 ; *I.J.L.*, 1958, 93. — (365) Nakajo S. : Gold organosol, treatment. - *7^e Ann. Meet. Jap. Ass. Lep.*, Okayama, 1934. — (366) Nakashima H. : *Lepro*, 1954, *23*, 81-84 ; *I.J.L.*, 1955, 113. — (367) Negre A., Fontan R. : *I.J.L.*, 1956, *24*, 159-163 ; *B.I.P.*, 1958, 1980. — (368) Neuzil M.E. : Acquisitions récentes dans le domaine des tuberculostatiques de synthèse. - *J. Méd. Bordeaux et du S.-O.*, 1954, *131*, 8, 1-35. — (369) Niallier J., Cavré R.N., Biot N. : *Ann. I.P.*, 1953, *93*, 127-131.

(370) Nicolas C. : *B.S.P.E.*, 1935, *28*, 10 ; *I.J.L.*, 1936, 126. — (371) Nishimura S., Kono M., Masuda T. : *Lepro*, 1953, *22*, 250-256 ; *I.J.L.*, 1954, 494. — (372) Nishimura S., Kono M., Masuda T. : *Lepro*, 1954, *23*, 74-81 ; *I.J.L.*, 1955, 240. — (373) Nishimura S., Kono M., Terai S. *et al.* : *Lepro*, 1954, *23*, 287-291 ; *I.J.L.*, 1955, 241. — (373 bis) Nishimura S., Kosaka K., Yasukawa T. : *Lepro*, 1958, *27*, 493-495 ; *T.D.B.*, 1959, 1149. — (374) Nishimura S., Masuda T. : *Lepro*, 1954, *23*, 22-28 ; *I.J.L.*, 1954, 494. — (374 bis) Nishimura S., Masuda T. : *Lepro*, 1954, *23*, 123-133 ; *I.J.L.*, 1955, 114. — (375)

NISHIMURA S., MASUDA T. : *Lepro.* 1954, *23,* 345-348 ; *I.J.L.,* 1955, 240. — (376) NISHIMURA S., MASUDA T. : *Lepro,* 1957, *26,* 77-81 ; *I.J.L.,* 1958, 94. — (377) NISHIMURA S., MASUDA T. : *Lepro,* 1957, *26,* 277-280 ; *I.J.L.,* 1958, 189. — (378) NISHIMURA S., MASUDA T., HAYASHI I., SONODA R. : *Lepro,* 1955, *24,* 283-287 ; *I.J.L.,* 1956, 243. — (379) NISHIMURA S., MASUDA T., IWASA K., KODAMA M. : *Lepro,* 1955, *24,* 402-404 ; *I.J.L.,* 1956, 368.

(380) NISHIMURA S., MASUDA T., KOSAKA K., YASUKAWA T. : Studies on the chemotherapy of leprosy (XXI) : Onset suppressing action of antitumor agents and antibacterials in murine leprosy. - *Lepro,* 1958, *27,* 419-422 ; *I.J.L.,* 1960, 98. — (380 bis) NOC, JAVELLY : *3e Conf. Intern. Lepr.* (Strasbourg), 1923, rapport, pp. 314-331. — (381) NOEL : Traitement de la lèpre par les sels de terres rares. - *Ann. Dermat. et Syph.* Paris, 1922, *3,* 10, 475-494. — (382) NOUFFLARD H., BERTEAUX S. : *Ann. I.P.,* 1958, *95,* 449-455. — (382 bis) O'BYRNE A. : Antithyroid substances in the treatment of leprosy. - *I.J.L.,* 1960, *28,* 401-407. — (383) OCCHINO A., KERNKAMP Y. : *Ann. Soc. belge Méd. Trop.,* 1936, *16,* 503-506 ; *I.J.L.,* 1937, 550. — (384) OGASAWARA M. : Gold organosol, treatment. - *7e Ann. Meet. Jap. Ass. Lep.,* Okayama, 1934. — (385) OLIN T.E. : Rubrophen bei Lepra tuberosa. - *Acta Dermato. Venereol.,* 1941, *22,* 169-175 ; *I.J.L.,* 1945, 169. — (386) DE OLIVEIRA LIMA S. : *Clin. Tisiol.,* 1953, *8,* 673 ; *I.J.L.,* 1954, 239. — (387) DE OLIVEIRA LIMA S. : *O Hospital,* 1954, *45,* 6, p. 709. — (388) ORBANEJA J.G. : *I.J.L.,* 1948, *16,* 275 (résumé). — (389) ORIENTE ARRUDA J., GENU, DE OLIVEIRA LIMA S. : *Rev. bras. leprol.,* 1949, *17,* 3, p. 187.

(390) ORLANDINI P. : Traitement de la lèpre. - *Marseille méd.,* 1933, 232, août. — (391) ORRÙ A. : *Rassegna medica sarda,* 1952, *54,* 106-114 ; *I.J.L.,* 1954, 236. — (392) OTONARI K. : *Lepro,* 1949, *18,* 70-71 ; *I.J.L.,* 1951, 390. — (393) OZORIO DE ALMEIDA A., DE MOURA COSTA H. : Treatment of leprosy by oxygene under pressure associated with methylene blue. - *I.J.L.,* 1938, *6,* 456 (résumé). — (394) OZORIO DE ALMEIDA A., RABELLO E. : *I.J.L.,* 1938, *6,* 455-456 (résumé). — (395) PALDROCK A. : *Dermat. Wchenschr.,* 1927, *84,* 372. — (396) PALDROCK A. : *Arch. f. Schiffs-ù. Trop. Hyg.,* 1927, *31,* 459. — (397) PALDROCK A. : *Arch. f. Schiffs-ù. Trop. Hyg.,* 1932, *36,* 136. — (398) PALDROCK A. : *Arch. f. Schiffs-ù. Trop. Hyg.,* 1935, *39,* 23-25 ; *I.J.L.,* 1937 123. — (399) PALDROCK A. : *I.J.L.,* 1938, *6,* 457.

(400) PALDROCK A., POOMAN : *Dermat. Wchenschr.,* 1934, *48,* 417 ; *I.J.L.,* 1935, 252. — (401) PALDROCK A., RANGEL A. : *Amer. J. Trop. Med.,* 1927, *7,* n° 4, p. 241 ; *B.I.P.,* 1928, 141. — (402) PALMER : *British Med. J.,* 1925, *2,* 96. — (403) PANJA G. : *Indian Med. Gaz.,* 1946, *81,* 306 ; *T.D.B.,* 1947, 214 ; *I.J.L.,* 1949, 497. — (404) PARDO CASTELLO V. : *Bol. Soc. Cubana Dermat. y Sifil.,* 1958, *15,* 1, 16-28. — (405) PARDO CASTELLO V., TRESPALACIOS F., TIANT F. *et al.* : *I.J.L.,* 1950, *18,* 469-472 ; *T.D.B.,* 1951, 652. — (406) PARMAKSON P. : *Dermat. Wchenschr.,* 1936, *102,* 199-201 ; *I.J.L.,* 1938, 131. — (407) PAVLOV N.F. (Phénomène de « congestion et œdème » des taches par l'acide nicotinique dans le diagnostic précoce de la lèpre). - *Vestnik venerologii i dermatologii,* 1949, n° 5, sept.-oct., pp. 45-47. — (408) PERCY E. : *Beitr. Klin. Tuberk,* 1954, *111,* 377-384 ; *I.J.L.,* 1955, 231. — (409) PESTEL M., CHAMBON L. : *Presse médicale,* 1957, n° 80, nov. ; pp. 1791-1793 ; *I.J.L.,* 1959, 94.

(410) PESTEL M., RAVINA A. : Traitement de la lèpre. - *Congr. All. de Thérap.,* Karlsruhe, 1953 ; *Dtsch. Med. Wschr.,* 1953, *40,* 1381. — (411) PICCARDI G., RADAELI G. : Sulla ricerca e sul comportamento dei composti di molibdeno negli organi leprosi. - *Spectrochin. Acta,* 1948, *3,* 233-234. — (412) PIERI J., SARDOU, BATTESTI : *Marseille méd.,* 1937, 209 ; *I.J.L.,* 1938, 592. — (413) PINARD M. : Heureux résultats thérapeutiques dans les tuberculoses cutanées et dans la lèpre avec certains extraits pancréatiques. - *Union Méd. Canada,* 1938, *67,* 715. — (414) PINTO LIPPELT A., MENDONÇA DE BARROS J. : *Rev. brasil. Leprol.,* 1940, *8,* 45-51 ; *I.J.L.,* 1940, 543. — (415) PREZIOSI P. : *Riforma med Napoli,* 1953, *67,* 888-889 ; *I.J.L.,* 1955, 230. — (416) PRUDHOMME R.O. : *C.R. Soc. Biol.,* 1935, *119,* 1326-1328 ; *I.J.L.,* 1937, 236. — (417) DE RAADT O.L.E., PARJONO R. : *Geneesk. Tijdschr. Nederlansch. Indië,* 1937, *77,* 749-761 ; *I.J.L.,* 1941, 33. — (418) RAMOS E SILVA J., PERYASSU D. : *Mem. VIe Cong. Intern. Lepr.* (Madrid), 1953, pp. 259-268 ; *I.J.L.,* 1953, 576, et *Brasil-méd.,* 1954, *68,* 439-450. — (419) RAMU G. : *J. Indian Med. Ass.,* 1959, *16,* 127-129 ; *T.D.B.,* 1960, 40.

(420) Rangel M. : Lepra e sue tratamento. Acçao do azul de metheleno. - *Thèse Doct. Méd.*, Rio-de-Janeiro, 1927. — (421) Rao G.R. : *Lep. Rev.*, 1935, *6*, 4 ; *I.J.L.*, 1935, 512. — (422) Rao G.R., Roy A.T. : *Indian Med. Gaz.*, 1932, *67*, 124 ; *I.J.L.*, 1933, 256. — (423) Rees R.J.W. : Some experimental approaches to leprosy. - *East African Med. J.*, 1957, 7 ,361-362. — (424) Rees R.J.W. : *I.J.L.*, 1958, *26*, 72-73. — (425) Rho F. : *J. Trop. Med. and Hyg.*, 1924, *27*, 23, 315-320 ; *T.D.B.*, 1925, 228. — (426) Richter R. : *Zeitschr. f. Haùt-ù. Geschlechts. Krankh.*, 1955, *13*, 137-145 ; *I.J.L.*, 1955, 349. — (427) Rist N., Grumbach F., Cals S. *et al.* : *A.P.F.*, 1958, *16*, 678-684. — (428) Robineau M. : *3e Conf. Intern. Lepr.* (Strasbourg), 1923, rapport pp. 271-280. — (429) Rocamora J.P. : *B.I.P.*, 1913, p. 21 (résumé).

(430) Rodrigues S.L. : *Calcutta Med. J.*, 1933, *27*, 9, 319-328 ; *T.D.B.*, 1934, 8. — (431) Rodriguez J., Eubanas F.C. : *Philipp. J. Sci.*, 1923, *23*, 575. — (432) Rollier R., Reboul E. : *Maroc méd.*, 1957, *36*, numéro spécial, 390, pp. 1129-1139 ; *I.J.L.*, 1959, 94. — (433) Rollier R., Reboul E. : Traitement de la lèpre par la cyclosérine en association avec la D.D.S. - *Trans. VIIe Cong. Intern. Lepr.* (Tokyo), 1958, pp. 297-305. — (434) Rollier R., Reboul : *Maroc méd.*, 1960, *39*, 41-66 ; *T.D.B.*, 1960, 714-715. — (435) Romero A. : *Rev. Med. Costa Rica*, 1948, *8*, 287-293 ; *I.J.L.*, 1950, 121. — (436) Romero A. : *Rev. Med. Costa Rica*, 1950, *17*, 260-263 ; *I.J.L.*, 1952, 409. — (437) Romero A., Brenes Ibarra A. : *I.J.L.*, 1948, *16*, 276 (résumé). — (438) Rosental, Prichodschenko : *Dermat. Wchenschr.*, 1925, *81* (32), 1191 (résumé). — (439) Ryles G.S. : *Lep. Rev.*, 1933, *4*, 113 ; *I.J.L.*, 1935, 115.

(440) Ryrie G.A. : *I.J.L.*, 1933, *1*, 469-475. — (441) Ryrie G.A. : *I.J.L.*, 1936, *4*, 201-206 ; *B.I.P.*, 1937, 1031. — (442) Ryrie G.A. : *I.J.L.*, 1939, *7*, 549-550 ; *B.I.P.*, 1941, 23. — (443) Saenz B. : *A.M.A., Arch. Dermat. et Syph.*, 1952, *65*, 59-69 ; *I.J.L.*, 1952, 287 ; *T.D.B.*, 1952, 521. — (444) Sah P.P.T., Sah H. : *Arzneimittel Forsch*, 1958, *8*, 172-175 ; *Prod. Pharm.*, 1959, 189. — (445) Sahu K.C. : Use of cyanacetylhydrazide in leprosy. - *Indian J. Dermat.*, Calcutta, 1956, 1/2 (29). — (446) Saikawa K., Ito N. : *Iryo*, 1955, 9/9, 37-42 ; *I.J.L.*, 1957, 429. — (447) dos Santos Neves E. : *Rev. bras. leprol.*, 1944, *12*, 247-251 ; *I.J.L.*, 1946, 156. — (448) Satani Y. *et al.* : Sodium aurothiophenol m. carbonate, effects. - *6e Ann. Meet. Jap. Lep. Assoc.*, 1933. — (449) Satani Y., Nishimura S., Kono M. *et al.* : Intracutaneous injection of acidomycin (Satani's method) in the treatment of leprosy. - *I.J.L.*, 1955, *23*, 124-130.

(450) Satani Y., Nishimura S., Ito T., Nojima T. *et al.* : *Lepro*, 1958, *27*, 143-160 ; *I.J.L.*, 1958, 285. — (451) Sato : Coloidal gold injection. - *VIIe Ann. Meet. Jap. Ass. Lep.*, Okayama, 1934. — (451 bis) Sato Y. : *Japanese J. Dermat. and Urol.*, 1938, *43*, 71-72 ; *I.J.L.*, 1940, 554. — (452) Dom Sauton : *La Leprose*, p. 439. — (453) Schaller K.F., Sérié C. : Oxyprocain-Penicillin in der Lepra Therapie. - *Zeitschr. f. Haùt-ù. Geschlechts. Krankh.*, 1958, *25*, 340-344 ; *I.J.L.*, 1959, 401. — (454) Scheel M. : *J. Christian Med. Assoc. India* (Vellore), 1954, *29*, 2, 63-65, et *Hautarzt*, 1956, *7*, 283 ; *I.J.L.*, 1956, 354. — (455) Schwetz J. : *Ann. Soc. belge Méd. Trop.*, 1933, 13 ; *I.J.L.*, 1933, 509. — (456) Scragg R.F.R. : *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. and Hyg.*, 1955, *49*, 6, 548-554 ; *I.J.L.*, 1956, 114. — (457) Secret E. : *Maroc méd.*, 1952, *31*, 551-553 ; *I.J.L.* 1953, 415. — (458) Secret E. : *Maroc méd.*, 1953, *32*, 758-76e ; *T.D.B.*, 1954, 598 ; *I.J.L.*, 1955, 102. — (459) Sérié C., Schaller J.K. : *B.S.P.E.*, 1958, *51*, 563-570.

(460) Sharp L.E.S. : *East African Med. J.*, 1954, n° 2, 59-62 ; *T.D.B.*, 1954, 700. — (461) Sigall M.O. : *Fontilles*, 1953, *3*, 245-247 ; *I.J.L.*, 1954, 359. — (462) Sinha S.C.P. : *Patna J. Med.*, 1951, *25*, 175-178 ; *I.J.L.*, 1953, 415. — (463) Sinha S.C.P. : *Indian J. Med. Sci.*, 1955, *9*, 124-125 ; *I.J.L.*, 1957, 159. — (464) Somers G.F., Whittet T.D. : *Pharmaceutical J.*, 1958, *181*, n° 4965, 27 décembre. — (465) de Souza Araujo H.C. : *I.J.L.*, 1935, *3*, 471-473. — (466) de Souza Araujo H.C. : *Mem. Inst. Osw. Cruz*, 1946, *44*, 749-761. — (467) de Souza Araujo H.C. : *Rev. brasil. Med. Rio*, 1957, *14*, 8, 551-552 ; *T.D.B.*, 1958, 414. — (468) Spencer J.N., Payne H.G. : *Antibiotics and Chemotherapy*, 1956, *6*, 12, 708 ; *J pharm. Belg.*, 1957, 168. — (469) Stancioli J., Diniz O. : *I.J.L.*, 1948, *16*, 274.

(470) Stanziale : Tellurium therapy in leprosy. - *J. Trop. Med. and Hyg.*, 1929, *32*, 33. — (471) Stein A.A. : *Trop. Med. and Vet.* Moscou, 1931, 9, 9, 442-

446. — (472) TAKAYAMA Y. : *Lepro*, 1954, *23*, 71-74 ; *I.J.L.*, 1955, 113. — (472 bis) TAKAYAMA Y., YASUMOTO K. : *Lepro*, 1953, *22*, 18-22 ; *I.J.L.*, 1954, 254. — (473) TARABINI G., TERENCIO J. : *Fontilles*, 1958, *4*, 345-353. — (474) TA-VAN-DU : Un nouveau traitement de la lèpre en Indochine. - *Thèse* Paris, 1937. — (475) THANGARAJ R.H. : *Lep. Rev.*, 1959, *30*, 106-107 ; *I.J.L.*, 1960, 198. — (476) THIROUX A. : Essais de chimiothérapie de la lèpre du rat. - *B.S.P.E.*, 1935, *28*, 18 ; *B.I.P.*, 1935, 703. — (477) TISCH D.E., HUFTALEN J.B., DICKISON H.L. : *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 1958, *76*, 44-80. — (478) TISSEUIL J. : Du traitement de la lèpre par l'ionisation. - *B.S.P.E.*, 1927, *20*, 57 ; *B.I.P.*, 1927, 766. — (478 bis) TISSEUIL J. : *B.S.P.E.*, 1932, *25*, 969-976. — (479) TISSEUIL J. : *B.S.P.E.*, 1935, *28*, 346 ; *I.J.L.*, 1936, 390.

(480) TISSEUIL J. : Traitement de la lèpre par injections intraveineuses d'eau distillée. - *B.S.P.E.*, 1935, *28*, 169 ; *I.J.L.*, 1936, 256. — (481) TISSEUIL J. : L'acide ascorbique est inefficace en injections intradermiques dans les taches de lèpre tuberculoïde. - *B.S.P.E.*, 1946, *39*, 258. — (482) TISSEUIL J. : *Ann. I.P.*, 1953, *84*, 431-434. — (483) TISSEUIL J., GUILHAUMOU F. : Action de l'huile de ricin, du bleu de méthylène en solution à 1 p. 100 en injections intradermiques dans le traitement des taches tuberculoïdes. - *B.S.P.E.*, 1938, *31*, 900-904. — (484) TODA T., MORI R., TOKUNAGA T. : *Lepro*, 1958, *27*, 271-274 ; *T.D.B.*, 1959, 951 ; *I.J.L.*, 1960, 412. — (485) TOURNIER E. : *B.S.P.E.*, 1929, *22*, 762-764. — (486) TRACY T.D. : *Amer. J. Med. Sci.*, 1947, *214*, 385-388 ; *I.J.L.*, 1949, 164. — (487) TRAN-VAN-BANG : *Bull. Soc. Méd. Hôp.* Paris, 1958, *74*, 9-10, 256-258. — (488) TRAN-VAN-BANG : *Bull. Soc. Méd. Hôp.* Paris, 1958, *74*, 669-676 ; *I.J.L.*, 1960, 197. — (489) TRAPPMANN R. : Behandlùng der Lepra mit Oxyprocaïn-Penicillin. - *Zeitschr. f. Haût-ù. Geschlechts. Krankh.* 1956, *21*, 104-113 ; *I.J.L.*, 1956, 494, et *Vorlaüfige Mitteilùng. Madj. Kedokt. Indon.* (Djakarta), 1957, 7/11, 364-374.

(490) TRAPPMANN R. : *Madj. Kedokt. Indon* (Djakarta), 1956, *6*, 60-65 ; *I.J.L.*, 1956, 354. — (491) TZANCK A., BASSET A. : *Bull. Soc. française Derm. et Syph.*, 1950, *27*, 207-209. — (492) UCHIDA M. : *Lepro*, 1935, *6*, 7 ; *I.J.L.*, 1936, 559. — (493) UCHIDA M. : Gold preparation, effect on eye diseases. - *7e Ann. Meet. Jap. Ass. Lep.* Okayama, 1934. — (494) UCHIDA M. : Gold organosol, effect on rat leprosy. - *7e Meet. Jap. Ass. Lep.* Okayama, 1934. — (495) UCHIDA M. : Sodium aurothiophenol m. carbonate on neuralgia. - *7e Ann. Meet. Jap. Ass. Lep.* Okayama, 1934. — (495 bis) UGARIZZA R.G. : *Arch. f. Schiffs-ù. Trop. Hyg.*, 1939, 1, 32-34 ; *B.I.P.*, 1939, 468. — (496) UMEZAWA H. : *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 1958, *76*, 2, 30 sept. — (497) USHIO K. TAKAYAMA Y., IKEDA K. : *Lepro*, 1957, *26*, 19-23 ; *I.J.L.*, 1958, 94. — (498) UTKU I.E. : *Türk Ijiyen Ve Tecrübi Biyoloji Dergisi*, 1955, *15*, 287-298, et 1956, *16*, 60-85 (en français) ; *I.J.L.*, 1958, 286. — (499) VAN BREUSEGHEM R. : *Ann. Soc. belge Méd. Trop.*, 1936, *16*, 379-386 ; *I.J.L.*, 1938, 130.

(500) VAN BREUSEGHEM R. : *Ann. Soc. belge Méd. Trop.*, 1936, *16*, 537-547 ; *I.J.L.*, 1938, 131. — (501) VAN BREUSEGHEM R. : *Ann. Soc. belge Méd. Trop.*, 1936, *16*, 367-377 ; *I.J.L.*, 1938, 130. — (502) VAN BREUSEGHEM R. : *Ann. Soc. belge Méd. Trop.*, 1936, *16*, 285-287 ; *I.J.L.*, 1937, 405. — (503) DE VASCONCELOS M.J. : *Rev. Med. Cir. e Farm.* (Rio J.), 1957, n° 256, 356-359 ; *I.J.L.*, 1958, 285. — (504) VEILLON A., LAGANE L. : *B.S.P.E.*, 1913, *6*, 415 ; *B.I.P.*, 1913, 805. — (505) VELDS : *Geneesk. Tijdschr. Nederlandsch. Indië*, 1939, *79*, 463-465 ; *B.I.P.*, 1941, 22. — (506) DE VERA B., EUBANAS F.C. : *J. Phil. Is. Med. Ass.*, 1927, *7*, pp. 319 et 361 ; *B.I.P.*, 1928, 141. — (507) DE VERTEUIL, DE VERTEUIL F.L. : *British Med. J.*, 1911, sept., 655-656. — (508) VILANOVA X., PALLES L. : *I.J.L.*, 1948, *16*, 275. — (509) VILLELA G. : *Arch. f. Schiffs-ù. Trop. Hyg.*, 1939, mars, 127-129 ; *T.D.B.*, 1939, 696 ; *B.I.P.*, 1940, 78.

(510) VILLELA G.G., ROCHA H. : *I.J.L.*, 1938, *6*, 458 (résumé). — (511) WADDINGTON E. : *Proc. Roy. Soc. Med. Sect. Derm.*, 1951, *44*, 681-682 ; *I.J.L.*, 1952, 288. — (512) WADE H.W. : *Amer. Rev. Tuberc.*, 1953, *68*, 295-296 ; *I.J.L.*, 1954, 238. — (513) WAGNER-JAUREGG Th. : Acquisitions biochimiques récentes et problèmes de la chimiothérapie. - *Prod. pharm.*, 1944, *2*, 74-83. — (514) WALLACH D.P., WAGNER J.G. : *J. Pharm. and Exp. Ther.*, 1958, *124*, 16-24 ; *Prod. pharm.*, 1959, 547. — (515) WELCH H. : *Antibiotics and Chemotherapy*, 1955, *5*, n° 4, 182 ; *J. pharm. Belg.*, 1955, 266. — (516) WHARTON L.H. : *Lep. Rev.*, 1945, *15*, 16. — (517) WILCOCKS Ch. : Leprosy. - *T.D.B.*, 1958, *55*, 1189-1198. — (518) WILKINSON F. : *Dia méd.*, 1954, *26*, 1293-1295 ; *I.J.L.*, 1954, 358. — (519) YAJIMA R. : Gold organosol, treatment. - *7e Ann. Meet. Jap. Ass. Lep.*, Okayama, 1934.

(520) YANAGISAWA K., NISHIMURA S., TAKAHASHI T. *et al.* : Therapeutic effects of Kanamycin on murine leprosy in rats. - *Trans. VII^e Cong. Intern. Lepr.* (Tokyo), 1958, pp. 320-323. — (521) YANAI S. : *Lepro*, 1951, *20*, 16-19 et 20-23 ; *I.J.L.*, 1952, 299-300. — (522) YASUDA K. : Sodium aurothiophenol m. carbonate, effect on eye diseases. - *7^e Ann. Meet. Jap. Ass. Lep.*, Okayama, 1934, et *Japanese J. Dermat. and Urol.*, 1935, *37*, 141 ; *I.J.L.*, 1936, 559. — (523) YASUKAWA T. : *Lepro*, 1958, *27*, 493-495 ; *I.J.L.*, 1960, 210. — (524) YASUMOTO K., HIRAMOTO T. : *Lepro*, 1952, *21*, 23-25. — (525) YOSHINAGA T., KAKU T. : *Lepro*, 1954, *23*, 68-71 ; *I.J.L.*, 1955, 113. — (526) ZANETTI : *Ann. Soc. belge Méd. Trop.*, 1940, *20*, 139-148 ; *B.I.P.*, 1941, 22. — (527) ZIELER K. : *Dermat. Wchenschr.*, 1949, *120*, 273-280 ; *I.J.L.*, 1951, 103. — (528) ZSOLNAI T. : Versuche zur Entdeckung neuer Tuberkulostatika. VI) Einige neuere Derivate des Isonikotinsaüre-hydrazids. - *Zbl. Bakt. I. Abt. Orig.*, 1959, *175*, 269-281 ; *B.I.P.*, 1960, 60-06262.

CHAPITRE V

MÉDICAMENTS ASSOCIÉS

« Il semble naturel de traiter un désordre organique quelconque par l'ensemble des armes dont dispose le thérapeute. »

« Un agent thérapeutique, même s'il n'est que faiblement actif, peut exalter l'activité d'un premier agent. »

J. et Th. TREFOUEL.

Les notions classiques *d'addition* des activités thérapeutiques et de *synergie* sont liées généralement à des différences tant dans le mode d'attaque du germe que dans les manifestations toxiques éventuelles pour l'hôte (59). La notion de *potentialisation* (a) fait intervenir un agent inactif ou peu actif par lui-même, mais susceptible d'exalter les propriétés d'un agent actif.

L'exemple le plus typique d'associations médicamenteuses dans le traitement de la lèpre est celui qui consiste à administrer, soit simultanément, soit alternativement une sulfone, un dérivé de la thiourée et un dérivé chaulmoogrique. Par l'usage alternatif on pourra observer une *addition* des activités thérapeutiques, diminuant les risques éventuels de résistance. Par l'usage simultané de médicaments antilépreux dont les modes d'action antimicrobienne et toxique diffèrent, une *synergie* sera possible. L'adjonction de salsepareille rouge, médicament vraisemblablement peu spécifique, ou encore d'un antibiotique actif sur la flore associée au bacille de Hansen sera susceptible de « potentialiser » l'activité des sulfones.

L'association de médicaments actifs a conduit les chimistes à synthétiser des molécules mixtes telles que l'amide dérivée de la D.D.S. et des acides gras cyclopenténiques. Mais, si les deux parties de la molécule agissent pour leur propre compte, par des modes différents, elles devront parfois être détachées l'une de l'autre pour manifester leur activité. On peut attendre aussi d'une molécule complexe de ce type un certain effet-retard, ses constituants retrouvant lentement leur forme primitive.

Il est parfois plus logique de placer deux molécules actives côte à côte plutôt que d'encombrer l'une par l'autre, notamment en bloquant une fonction nécessaire à l'activité thérapeutique.

L'idée d'associer les thérapeutiques dans la lèpre est ancienne. Il ne semble pas utile de rappeler les essais pratiqués avec des médicaments dont l'activité paraît aujourd'hui contestable. Seules seront envisagées ici les associations comprenant au moins un médicament antilépreux actif.

(a) L'expression est de BIGGER et WARE (*Lancet* 1950, *2*, 427).

A. — *SULFONES ET ANTIBIOTIQUES*

Expérimentalement la *pénicilline* et les sulfones ont une action synergique (1) ; Floch et Mailloux (26) ne voient toutefois pas la nécessité d'associer cet antibiotique dans le traitement de la lèpre. Les associations d'*Auréomycine-sulfone* et de *Mycostatine-sulfone* n'auraient pas d'activité particulière. Ces mêmes auteurs accueillent favorablement l'administration simultanée de sulfones et de *Rovamycine*, ou de sulfones et d'*Erythromycine ;* leurs conclusions, qui ne concernent que sept cas traités, ne sont pas définitives. La *cyclosérine* ne renforcerait pas l'action de la D.D.S. (39) ; mais l'association des deux médicaments serait intéressante chez les malades hospitalisés (5 *bis*).

Dans la tuberculose expérimentale, la Promin permet d' « économiser » la *streptomycine* (56). La *D.D.S.* et la *streptomycine* ont une activité synergique sur la « lèpre » murine (6) (40). Selon Johansen et Erickson (XLVIII *a*) la dihydrostreptomycine augmenterait l'activité des sulfones dans la thérapeutique de la lèpre humaine ; plusieurs auteurs ont pratiqué ce traitement mixte, soit simultané, soit alterné (22) (49). Cottini et Musumeci (10) ont trouvé un intérêt à cette association dans les périodes fébriles et comme traitement d'attaque. Se basant sur des critères bactériologiques, les léprologues qui ont participé aux travaux du Leonard Wood Memorial, ont conclu que l'association de *Diasone-dihydrostreptomycine* n'avait pas une activité antilépreuse supérieure à celle de chaque médicament pris isolément (19). Laviron et Lauret (34) considèrent que la streptomycine n'a pas de propriétés antilépreuses et qu'elle n'accroît pas l'activité de la D.D.S. Une conclusion analogue est rapportée par Fiol et Manzi (23) qui emploient la dihydrostreptomycine en injections intradermiques.

Sinha (55) a recommandé d'associer les sulfones et le *Streptopas* ou, mieux encore, les sulfones et la *Streptotibine* (dérivés de la dihydrostreptomycine et du P.A.S. ou de l'I.N.H.). Ces types de combinaison agiraient rapidement sur les ulcères perforés, la kératite, l'iridocyclite de la lèpre.

B. — *SULFONES ET THIOSEMICARBAZONES*

L'association de ces deux médicaments a été conseillée chez les malades présentant des réactions répétées avec des doses normales de sulfones (25). Mais Lowe (38) et Roy (53) n'y voient aucun avantage et préfèrent la D.D.S. seule. Pour Davison (12) ces deux substances semblent antagonistes (voir aussi : Tb I).

C. — *SULFONES ET CHAULMOOGRA*

Une étude faite de 1953 à 1956 à l'Institut Marchoux sur cinq cent soixante-dix-huit malades (deux cent vingt et un traités par la D.D.S., deux cent trente-trois par le chaulmoogra, cent vingt-quatre par l'association de D.D.S.-chaulmoogra) a montré l'existence d'une synergie des deux médicaments, déjà observée par Tolentino (58), et surtout évidente dans la forme tuberculoïde [(36) et (Annexes VI et VII)]. Ce traitement mixte a d'ailleurs été recommandé par E. Borrel Navarro (2), Rogers (50), Cochrane (8), Dharmendra (15), Pennek (48), Garzon (28), Bose (3) (4) et, en U.R.S.S., par Khoblya (LXXVII).

Muir (42), Cochrane (9) ont conseillé les injections intradermiques de chaulmoogra dans les lésions, comme thérapeutique complémentaire ; d'après Davison (13) ces injections sont absolument essentielles dans le traitement des taches tuberculoïdes. Le traitement mixte (D.D.S.-chaulmoogra) n'est pas recommandé dans les lèpres lépromateuses avancées où il se montre trop agressif (36).

Les associations de *sulfones-gorli* (33) et de *sulfones-sapucainha* (18) sont également heureuses.

D. — *SULFONES, THIOSEMICARBAZONES ET CHAULMOOGRA*

Ce traitement triple a été expérimenté à Bamako, avec Laviron et Beytout (32), aux infra-doses atoxiques de 300 mg de D.D.S + 300 mg de Tb I + 5 ml de chaulmoogriques en injections intramusculaires hebdomadaires (cf. Annexe VIII). Il semble qu'il s'agisse ici d'une formule d'avenir particulièrement heureuse, qui s'est montrée active même chez des malades antérieurement traités et demeurés stationnaires.

Le traitement triple bimensuel (D.D.S. 600 mg, Tb I 600 mg, chaulmoogriques 5 ml), par injections intramusculaires, est extrêmement efficace : les résultats de l'expérimentation commencée par Laviron et continuée par Languillon et Clary (31) sont très favorables à cette thérapeutique tout particulièrement adaptée aux malades chez lesquels les réactions lépreuses sont fréquentes (cf. Annexe VIII).

E. — *SULFONES ET ISONIAZIDE* (b)

L'I.N.H. est le médicament majeur de la « lèpre » murine ; l'addition de D.D.S. accroît son activité, selon Chang (6), ou ne la modifie pas de façon sensible d'après Nishimura et Masuda (45). Dans la lèpre humaine, l'association de ces deux médicaments est considérée comme intéressante (16) (60). Elle est toutefois déconseillée pour le traitement de routine par Garret (27), par Jopling et Ridley (30), par Laviron et Lauret (34). Chaussinand *et al.* (7) voient seulement dans l'addition d'I.N.H. au traitement classique un effet favorable sur l'état général des malades.

Scheel (54) a obtenu de bons résultats en combinant l'isoniazide, la D.D.S. et une préparation auro-bismuthique.

L'association triple : sulfone + I.N.H. + streptomycine est conseillée chez les lépreux atteints de tuberculose (47). Chang (6) la considère comme la thérapeutique la plus active de la « lèpre » murine. Dreisbach et Cochrane (21) recommandent le Streptohydrazid comme complément de la thérapeutique sulfonée.

F. — *SULFONES ET DIVERS*

L'addition aux sulfones d'antianémiques (sels de *fer*, *levure*) est entrée dans la thérapeutique de routine ; cette pratique a d'ailleurs été discutée (17) (43). Herrera (29) a conseillé pour les formes tuberculoïdes l'adjonction aux sulfones de *vitamine* D_2 à hautes doses. L'addition de *nicotinamide* à la D.D.S. n'offre aucun avantage (20). O'Byrne associe

(b) Drazin du lab. Gayoso (LXXX), Timosulfon-Hydrazida (LXXIX).

sulfones et *pyridoxine* (46), et Bergel (1 *bis*) sulfones et *vitamine E*. La *vitamine K* renforcerait l'action de la *protomin* (Promin) sur l'infection murine (44).

Floch (24) essaie sur quelques cas un traitement mixte : D.D.S. + Largactil. Davison (14) recommande d'administrer simultanément : sulfones + antimoine trivalent + atébrine, camoquine ou chloroquine dans les formes tuberculoïdes. Rollier observe des négativations bactériologiques et des résultats cliniques extrêmement rapides en associant à la D.D.S. un extrait de salsepareille rouge (51) (52).

Récemment Davey a conseillé un traitement mixte : D.D.S. et éthylmercaptans (10 *bis*).

G. — *THIOSEMICARBAZONES ET CHAULMOOGRA*

Une étude faite à l'Institut Marchoux a permis la mise au point d'une suspension chaulmoogrique, contenant 750 mg de Tb I (cf. Annexe V), pour injections intramusculaires hebdomadaires (35) (37). Ces suspensions ont été recommandées dans les cas de sulfono-résistance et de sulfono-intolérance.

Rudchenko *et al.* (LXXVII) considèrent que l'association du Tb I et de l'huile de chaulmoogra est le traitement le plus efficace des lèpres tuberculoïdes.

H. — *THIOSEMICARBAZONES ET ISONIAZIDE*

Le traitement mixte : Tb I + I.N.H. est recommandé par Moran Palacios *et al.* (41), par W.S. Davidson (11) et par Campos Magalhaes (5).

I. — *THIOSEMICARBAZONES ET ANTIBIOTIQUES*

Chez le cobaye, l'association à la streptomycine accroît l'activité du Tb I (30 *bis*) (26 *bis*).

Entre le Tb I, le P.A.S., la streptomycine et l'association de ces différentes substances, l'effet le plus marqué sur la « lèpre » du rat est obtenu par l'addition de Tb I à la Streptomycine (61).

J. — *ISONIAZIDE ET ANTIBIOTIQUES*

Le traitement mixte : I.N.H. + streptomycine réussirait bien chez les tuberculoïdes (46 *bis*), ou chez les malades graves avec lésions viscérales ; mais son action est transitoire (57). Le Streptothydrazid (combinaison de streptomycine et d'I.N.H.) a été recommandé chez les malades intolérants aux sulfones (21).

L'addition d'acide glutamique à l'I.N.H. n'aurait qu'une action faible (57).

MÉDICAMENTS ASSOCIÉS

BIBLIOGRAPHIE

(1) Bigger J.M. : *Lancet*, 1944, 2, 142. — (1 bis) Bergel M. : Empleo de la vitamina E en el tratamiento de la lepra. - *Leprologia*, 1958, *3*, 133-141 ; *I.J.L.*, 1960, 340. — (2) Borrel Navarro E. : *I.J.L.*, 1948, *16*, 265. — (3) Bose D.N. : *Lep. India*, 1953, *25*, 87 et 148-150 ; *I.J.L.*, 1953, 401. — (4) Bose D.N. : *Lep. India*, 1955, *27*, 107 ; *I.J.L.*, 1956, 226. — (5) Campos Magalhaes M.J. : *Jornal de Medico*, 1955, *28* (674), pp. 909-913. — (5 bis) Chambon L., Pestel M. : *I.J.L.*, 1960, *28*, 239-248. — (6) Chang Y.T. : *I.J.L.*, 1956, *24*, 307-314 ; *T.D.B.*, 1957, 836 ; *B.I.P.*, 1958, 1972. — (7) Chaussinand R., Gabbai A., Dorenlot H., Viette M. : *B.S.P.E.*, 1953, *46*, 905-910. — (8) Cochrane R.G. : *Lep. India*, 1949, *21*, 83-86 ; *I.J.L.*, 1949, 355. — (9) Cochrane R.G. : *A.M.A., Arch. Int. Med.*, 1956, *97*, 208-214 ; *T.D.B.*, 1956, 762.

(10) Cottini G.B., Musumeci V. : *Minerva Méd.* (Torino), 1951, *42*, suppl. janv., pp. 174-177 ; *I.J.L.*, 1952, 408. — (10 bis) Davey T.F. : *Lep. Rev.*, 1959, *30*, 141-152 ; *T.D.B.*, 1959, 1146. — (11) Davidson W.S. : *Lep. Rev.*, 1955, *26*, 104-106. — (12) Davison A.R. : Thiosemicarbazone as an additive in the treatment of leprosy. - *I.J.L.*, 1955, *23*, 19-22 ; *B.I.P.*, 1956, 2735. — (13) Davison A.R. : *East African Med. J.*, 1957, *34*, 385-390 ; *I.J.L.*, 1957, 422. — (14) Davison A.R. : The triple treatment of tuberculoid leprosy. - *VII^e Cong. Intern. Lep.* (Tokyo), 1958, Abstr. p. 166. — (15) Dharmendra : *Lep. India*, 1949, *21*, 102-104 ; *I.J.L.*, 1949, 355. — (16) Dharmendra, Chatterjee K.R. : Combined use of I.N.H. and D.D.S. in the treatment of leprosy. - *Lep. India*, 1956, *28*, 3-6. — (17) Dharmendra, Chatterjee S.N. : *Lep. India*, 1953, *25*, 194-195 ; *I.J.L.*, 1954, 480. — (18) Diniz O., Stancioli J. : *I.J.L.*, 1948, *16*, 273 (résumé). — (19) Doull J.A. : *I.J.L.*, 1954, *22*, 377-402.

(20) Doull J.A., Rodriguez J.N. *et al.* : *I.J.L.*, 1958, *26*, 219-235. — (21) Dreisbach J., Cochrane R.G. : *Lep. Rev.*, 1958, *29*, 136-142. — (22) Dumetz : Notes sur 11 cas de lèpre. - *L'Essor Médico-Social de l'Union Française*, 1955, 9, pp. 9-30. — (23) Fiol H., Manzi R. : *Leprologia*, 1956, *1*, 72-74 ; *I.J.L.*, 1957, 429. — (24) Floch H. : *B.S.P.E.*, 1955, *48*, 402-404 ; *I.J.L.*, 1956, 236. — (25) Floch H., Horth R. : *Arch. I.P. Guyane* 1951, n° 232 ; *I.J.L.*, 1952, 401. — (26) Floch H., Mailloux M. : *B.S.P.E.*, 1958, *51*, 570-574. — (26 bis) Francis J. : *Brit. J. Pharmacol.*, 1953, *8*, 259-262 ; *C.A.*, 1954, 883 c. — (27) Garret A. : *Lep. Rev.*, 1955, *26*, 171-175. — (28) Garzón R. : Nuestra experiencia en el tratamiento de la lepra con quimioterapicos y antibioticos. - *Mem. VI^e Cong. Intern. Lepr.* (Madrid), 1953, pp. 305-310. — (29) Herrera G. : *Rev. Med. Dominicana*, 1950, *5*, n° 1, p. 42 ; *J.A.M.A.*, 1950, *144*, 3, 276.

(30) Jopling W., Ridley S. : *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. and Hyg.*, 1955, *49*, 5, p. 453 ; *I.J.L.*, 1956, 235. — (30 bis) Karlson A.G., Gainer J.H., Feldman W.H. : *Proc. Staff. Meet. Mayo Clinic*, 1950, *25*, 160-167 ; *I.J.L.*, 1950, 438. — (31) Languillon J., Clary J. : *B.S.P.E.*, 1959, *52*, 251-255. — (32) Laviron P. Beytout D., Jardin Cl. : Traitement synergétique de la maladie de Hansen par de faibles doses de sulfone-mère, de thioacétazone et d'huile de chaulmoogra en injections hebdomadaires. Premiers résultats. - *Maroc méd.*, 1958, *37*, n° 397, 668-670. — (33) Laviron P., Lauret L. : Chaulmoogriques et sulfones dans la thérapeutique de la lèpre. - *B.S.P.E.*, 1950, *43*, 739-747. — (34) Laviron P., Lauret L. : Essai de traitement de la lèpre par l'hydrazide de l'acide isonicotinique (I.N.H.), seul ou associé à la diaminodiphénylsulfone (D.D.S.) et à la streptomycine. - *Mem. VI^e Cong. Intern. Lepr.* (Madrid), 1953, pp. 342-345. — (35) Laviron P., Lauret L., Jardin Cl. : *B.S.P.E.*, 1953, *46*, 886-889. — (36) Laviron P., Lauret L., Kerbastard P., Jardin Cl. : *B.S.P.E.*, 1957, *50*, 97-108. — (37) Laviron P., Lauret L., Kerbastard P., Jardin Cl., Pfister R. : *Méd. trop.*, 1957, *17*, 809-814. — (38) Lowe J. : *Lancet*, 1954, 2, 1065-1068. — (39) Lundin F.E. : *Publ. Hlth Rep.*, 1956, *71*, 1000.

40) Mauri A.C. : *Rev. Inst. Med. Trop.* São Paulo, 1960, 2, 5-7 ; *T.D.B.*, 1960, 818. — (41) Moran Palacios, Such, Garcia Perez, De la Torre : *Mem. VI^e Cong. Intern Lepr.* (Madrid), 1953, p. 340. — (42) Muir E. : Local injection of persistent nodules. - *I.J.L.*, 1952, *20*, 258-259. — (43) Mukerjee N., Sen N.R. : *Lep. India*, 1956, *28*, 121-123 ; *I.J.L.*, 1957, 295. — (44) Nakamura M. : *Lepro*, 1950, *19*, 21-23 ; *I.J.L.*, 1952, 174. — (45) Nishimura S., Masuda T. : The effects of combined administration of various chemical agents upon murine leprosy. - *Lepro*, 1954, *23*, 123-133 ; *I.J.L.*, 1955, 114. — (46) O'Byrne A. : Sulfones and pyridoxine in treatment of leprosy. - *Heraldo Med.*, 1951, *9*, 155 ; *I.J.L.*, 1952, 288. — (46 bis) de Oliveira Lima S. : *O Hospital*, 1954, *45*, 6, 709. — (47) Orsini O. : *Arq. mineiros Leprol.*, 1957, *17*, 291-294 ; *I.J.L.*, 1958, 285. — (48) Pennek J. : *B.S.P.E.*, 1953, *46*, 66-75 ; *I.J.L.*, 1954, 357. — (49) Ramos e Silva J., Peryassu D. : *Brasil-medico*, 1954, *68*, 439-450 ; *I.J.L.*, 1956, 355.

(50) Sir Rogers L. : Combined chaulmoograte and sulfone treatment of leprosy and tuberculosis. - *Lancet*, 1948, *254*, 515-517. — (51) Rollier R. : L'association salsepareille rouge - D.D.S. dans le traitement de la lèpre lépronateuse. Etude de 73 cas. - *Maroc méd.*, 1957, *36*, 1106-1128. — (52) Rollier R. : *I.J.L.*, 1959, *27*, 328-340. — (53) Roy A.T. : *Lep. India*, 1955, *27*, 187-193. — (54) Scheel M. : *Haùtarzt*, 1956, *7*, 283 ; *I.J.L.*, 1956, 354. — (55) Sinha S.C.P. : *Indian J. Med. Sci.*, 1955, *9*, 3, 124-125 ; *T.D.B.*, 1955, 787 ; *I.J.L.*, 1957, 159. — (56) Smith M.I., McClosky W.T. : *Publ. Hlth Rep.*, 1945, *60*, 1129-1138 ; *Prod. pharm.* 1947, 32. — (57) Tarabini Castellani G. : Hidracida isonicotinica en altas dosis con estreptomicina o aminoacidos azufrados en el tratamiento de la lepra. - *Fontilles*, 1956, n° 1, 19-31 ; *T.D.B.*, 1956, 1244. — (58) Tolentino J.G. : Synergistic action of chaulmoogra and sulfone drugs. - *J. Phil. Isl. Med. Ass.*, 1950, *26*, 315-318 ; *I.J.L.*, 1950, 551 ; *T.D.B.*, 1951, 163. — (59) Trefouel J., Trefouel Th. : Associations médicamenteuses. - *Thérapie*, 1951, *6*, 243-250.

(60) Utku I.E. : Travaux et résultats d'essais de la chimiothérapie de la lèpre en Turquie. - *Türk Ijiyen ve Tecrübi Biyolji Dergisi* (Ankara), 1956, *16*, 86-109 ; *I.J.L.*, 1957, 430. — (61) Yasumoto K., Hiramoto T. : *Lepro*, 1952, *21*, 23-25 ; *I.J.L.*, 1953, 130.

CHAPITRE VI

DROGUES ANIMALES

« ... tous les essais, plus ou moins inconscients, plus ou moins hasardeux, ont été tentés. »

HARDY.

« ... le bouillon de tortue et les bains de sang humain dans lesquels se plongeaient les pharaons... »

J. COTTET.

En suivant l'évolution des pharmacopées, de celle de NICOLAS LEMERY, par exemple, à la dernière édition du Codex, on voit que les médicaments d'origine animale ont peu à peu disparu. Les drogues d'origine végétale résistent mieux à l'épreuve du temps.

A. — CORPS GRAS

Parmi les remèdes employés par les sorciers et guérisseurs de différents pays contre les maladies mycobactériennes, figurent principalement des *corps gras*. C'est ainsi que le Somali fiévreux et cachectisé par la tuberculose fait une cure de « graisse de queue de mouton ». Ailleurs, ce sera l'huile de foie de morue, l'huile de tortue. Comme la médecine occidentale a tendance à rapprocher la lèpre de la tuberculose, on essaiera dans l'une de ces maladies les médicaments empiriques de l'autre : huile de Krabao, huile de Caju, huile de Tamanu, etc... La méthode cartésienne conduira à l'étude objective des huiles végétales ou animales pour, le plus souvent, les écarter à la fois de la thérapeutique de la lèpre et de celle de la tuberculose.

a) Huile de foie de morue

Parmi les drogues du règne animal dites antilépreuses l'*huile de foie de morue* fut largement utilisée, notamment dans les pays d'influence britannique. Déjà au siècle dernier DANIELSSEN et BOECK la prescrivaient. De nos jours encore certains léprologues ont recours à elle.

PERKINS (39) signale que l'huile de foie de morue iodoformée a une bonne activité, mais seulement au début (KLINGMÜLLER). ROGERS et MUIR (36, 46, 47, 48) sont les premiers à employer cette huile, dans la lèpre et dans la tuberculose, sous forme de morrhuate de sodium. Les injections se font par voie veineuse ou musculaire, surtout en association avec les savons de chaulmoogra. De VERA (53) essaie l'huile chez des porteurs de

lésions pas trop avancées, la trouve active, mais déterminant des réactions locales et générales. Elle est toutefois nettement inférieure à l'huile de chaulmoogra. Les esters éthyliques agissent mieux que les huiles (Jeanselme). L'huile de foie de morue avait une bonne réputation, favorisant l'accroissement du poids corporel (52 *ter*). Rao (45) comparait son action à celle des chaulmoogriques ; Souza Araujo (51 *bis*) et, en 1947 encore, Deibel (15) conseillaient une préparation associant les deux huiles. L'huile de foie de morue a un indice d'iode élevé et Hirsch (29) montre que les savons d'acides gras à indice d'iode élevé ont un pouvoir bactériostatique important. Selon Solomides (51), les morrhuates alcalins inhibent le développement du streptocoque et du pneumocoque à des taux de l'ordre de 10^{-9} et 10^{-10}. Emmerie *et al.* (17) attribuent à la fraction insaponifiable de cette huile une forte action inhibitrice sur la croissance de Myc. tuberculosis. Toutefois Tisseuil et Guilhaumou (52), en 1938, injectant de l'huile de foie de morue dans des taches tuberculoïdes, ne lui trouvent aucune action.

Giboin (27) a rapporté que l'*huile de foie de requin* était associée à l'huile de chaulmoogra dans la médecine ayurvédique : cinq gouttes d'huile de chaulmoogra et trente gouttes d'huile de foie de requin deux fois par jour après les repas. Calcagno (9) (10) emploie dans la lèpre des huiles de foie de poisson, particulièrement celles de daurade et de certains poissons d'eau douce.

b) Autres huiles

En 1934, Cawston (11) suggère l'utilisation diététique de l'*huile de criquets*, « riche en vitamines et en acides gras » chez les tuberculeux et les lépreux des régions peu favorisées au point de vue alimentaire. Ce remède « permettrait en même temps de lutter contre l'invasion ».

Lorsque Christophe Colomb relâcha en 1498 dans l'île de Buona Vista, il remarqua aux alentours plusieurs autres petites îles dans lesquelles les lépreux se réunissaient pour respirer un air pur et se frotter avec du *sang de tortue* (Alibert : 1). Cottet (13 *bis*) rapporte aussi, à propos du traitement de la lèpre, que les pharaons se baignaient dans du bouillon de tortue et dans du sang humain. Le bouillon et la viande de tortue de mer sont recherchés par les lépreux de l'île de France (1). Au XX^{e} siècle encore on étudiera avec intérêt l'huile extraite des muscles et des organes génitaux de la tortue marine géante, *Chelonia athecœ*, riche en vitamines ; mais Gillier et Tisseuil (28) ne lui découvriront aucune action sur la « lèpre » du rat.

B. — MISCELLANEES

D'après le « Canon » d'Avicenne les *cantharides*, en cataplasmes avec du vinaigre, font disparaître le vitiligo et la lèpre. Plusieurs siècles plus tard Daoud dira que ce remède est toujours en faveur chez les Arabes (Moutier : 35 *bis*). Selon Alibert (1), il n'a aucun effet.

Bosh Millares (2) rapportait des îles Canaries une thérapeutique qui consistait à absorber des petits *lézards broyés ;* les améliorations étaient, paraît-il, sensibles. Ceci se passait à la fin du XVIII^{e} siècle.

Laffitte signale un traitement bambara à base de feuilles de Calotropis ; un *charognard*, entier, non plumé, entre dans la préparation de

la mixture. Les Toucouleur ont une méthode voisine : décoction de rameaux et de feuilles de Toro-Nay Nette et de charognard plumé, vidé et désossé. Chez les Bozo du Soudan, c'est le *placenta* d'ânesse (ô Filatov !) qui a la faveur des guérisseurs (30). Ailleurs ce sera une mixture à base de cervelle de hyène, cervelle de cynhyène, fiente de tourterelle, urine de chameau ou encore la toile d'araignée. Les propriétés vésicantes des fourmis rouges sont parfois mises à profit (KERHARO-BOUQUET : 29 *bis*).

Dom SAUTON (50) signale, parmi ses « trente-six remèdes chinois », les dépouilles de *cigales* après leur métamorphose. En Cochinchine on emploie l'*os de tigre* et la *peau de rhinocéros* (Le ROY des BARRES : 31). A Formose, la croyance populaire veut que la maladie, pour disparaître, soit transmise à une autre personne ; le traitement consiste encore dans l'absorption de rats, de taupes, de grenouilles, de mille-pattes (on retrouve aussi le mille-pattes dans une mixture africaine : 29 *bis*), ou de « canards sauvages nourris d'asticots recueillis sur des serpents pourris » (RAI : 44). Pendant ces trois derniers siècles, les Arabes auraient eu recours aux excréments de l'homme et des animaux (MOUTIER : 35 *bis*, p. 118).

C. — SERPENTS ET VENINS

Les *serpents* furent employés pendant des siècles. GALIEN déjà prescrivait l'eau de *vipères* et la chair de vipère contre la « ladrerie et l'éléphantiasis » (14). AVICENNE conseillait vivement la chair de vipère. Au IX^e^ siècle DJABER déclarait : « Pourquoi la chair de vipère, lorsqu'on la mange cuite, guérit-elle l'éléphantiasis ? » (35 *bis*). « L'eau de vipère, à la rigueur, convient très bien », dit Guy de CHAULIAC (37). Les Hindous ont, eux aussi, employé la chair desséchée de serpent (12). En Chine, un remède populaire contre la lèpre était préparé à partir de *couleuvres* macérées dans l'alcool (16). Mais ALIBERT, médecin de l'hôpital Saint-Louis, disait en 1818 : « On a donné trop d'éloges à la chair de vipère ou de lézard, qui n'agit pas mieux en pareil cas que la chair de poulet » (1).

A la suite de l'observation faite par MONAELESSE sur un lépreux souffrant de douleurs névritiques et qui fut mordu par un serpent, plusieurs léprologues expérimentèrent le *venin de cobra* très dilué. Un peu avant la dernière guerre GASS (23), RADNA (43) semblent avoir obtenu par ce moyen d'excellents résultats dans la névrite lépreuse. CHOPRA et CHOWHAN (12) (13) considèrent même que, dans les manifestations générales, il peut supplanter le chaulmoogra. Le venin de cobra qui était, d'après les auteurs, très bien toléré, fut ensuite abandonné, on ne sait trop pourquoi. En Amérique du Sud le venin de crotale avait la même utilisation (34 *bis*) (41 *bis*). En 1939 a été essayée à Bamako une pommade à base de crapauds (Carbo-Bufox), qui cicatrisait des ulcères résistants, chez les lépreux (XXVII *g*).

Les *piqûres d'abeilles* associées au salvarsan auraient eu un certain succès (26). Dans son ouvrage extrêmement documenté, « Die Lepra », KLINGMÜLLER les cite, ainsi que les *sangsues*.

D. — EXTRAITS D'ORGANES (a)

Le *lait* avait été conseillé en injections, comme médication de choc,

(a) Voir aussi « Agents chimiques divers », D) Vitamines et hormones.

par plusieurs léprologues (JEANSELME) (SARKAR : 49). Les formes cutanées étaient améliorées, ainsi que conjonctivites, iritis et ulcères. On a souvent considéré que la diète était bénéfique et que le lait de vache faisait disparaître les symptômes. Dans le même ordre d'idée, on a injecté du *suc musculaire*, une solution de « deutéroalbumose ». Ces traitements sont tombés dans l'oubli bien que, selon les expérimentateurs, on ait souvent observé des succès.

ETCHEVERRY (18), en 1939, purifie de la bile de bœuf, en élimine la mucine et les pigments, et l'emploie en solution pour le traitement des yeux ; en injections, les sels biliaires provoquent une inflammation et une nécrose locales. L'extrait de *foie*, comme médication secondaire, sert parfois à combattre l'asthénie et l'anémie (33). Les extraits de *pancréas* eurent un certain succès vers 1937 en injections intradermiques (40) (41) : *in vitro*, l'extrait purifié de pancréas de bœuf accélère l'activité lipasique du sérum ; mais EUBANAS (19) n'a pas obtenu de résultat thérapeutique satisfaisant par cet extrait appelé « Javanin ».

En 1955 TORSUEV (52 *bis*) préconisait une préparation « R.D., proche des oxyacides des cérébrosides du tissu nerveux ».

E. — CERASES

Bien que l'expérimentation dans la lèpre n'en ait pas été faite, il convient de dire un mot des « cérases ». En 1914, METALNIKOFF avait constaté que le bacille tuberculeux était rapidement digéré par une larve, *Galleria melanella* ou mite des abeilles, qui se nourrissait exclusivement de cire d'abeille, et sécrétait une enzyme, décomposant la cire, qu'il avait appelée « cérase » ; l'action de cette cérase sur le bacille lépreux est nettement plus lente et a servi d'autre part à l'identification des mycobactéries (test de Metalnikoff-Toumanoff : V). MUFTIC, en 1949, a obtenu une autre cérase à partir d'un champignon, *Blastomyces cerolytica* (35). En 1956 cet auteur relatait les résultats remarquables qu'il obtenait, sur les cobayes tuberculeux, au moyen d'une cérase injectée dans le muscle. Dans la tuberculose humaine, en 1958, MUFTIC aurait obtenu des améliorations cliniques importantes, avec parfois des réactions violentes attribuées à la lyse des mycobactéries (35 *ter*). Une cérase est également secrétée par une bactérie du tractus intestinal d'un oiseau d'Afrique qui digère la cire d'abeille, et *Micrococcus cerolytica* a été signalée comme source possible de cérase (53 *bis*).

F. — LA METHODE DE FILATOV - BIOSTIMULINES

« Tout tissu vivant, animal ou végétal, placé dans des conditions de vie défavorables (conservation à la glacière, à l'obscurité), libère des "forces de vie" ou "biostimulines" considérées comme l'expression d'une "lutte tissulaire pour la vie" ». On prend généralement le placenta : c'est un tissu jeune à forte capacité biogénique et il est facile de s'en procurer. Mais on pourrait tout aussi bien, selon les auteurs russes, prendre de la peau, du muscle, du cerveau ou encore des feuilles d'aloès. Quelques-unes de ces stimulines se rapprocheraient de certains acides organiques. Les auteurs pensent que les acides cinnamique et hydroxycinnamique font partie de ces stimulines. D'autres acides organiques, parmi lesquels l'*acide asiatique* extrait de Centella asiatica, auraient les mêmes propriétés (1 *bis*).

Filatov, le père de cette méthode, fut le premier aussi à utiliser ces stimulines dans les lésions lépreuses. Gaté et Rousset (24) (24 *bis*) (25) ont employé surtout des *extraits* placentaires injectables et, quoique moins enthousiastes que Filatov, ont observé des résultats intéressants dans les lésions oculaires ; dans l'ensemble, on remarque une action eutrophique. Pennec (38) a recours à ces mêmes extraits, par voie intramusculaire et sous-conjonctivale, mais observe des résultats moins constants. Les extraits placentaires injectables semblent avoir la faveur à la Guadeloupe, puisqu'en 1955 Litalien (32) en emploie mille sept cents doses. Mauzé (34), au moyen d'extraits amniotiques, obtient des résultats remarquables sur les douleurs, les ulcères perforants, les griffes.

A Fontilles (22), on sort le *tissu* placentaire de la glacière et on l'expose au soleil trente minutes avant l'emploi : cette méthode est beaucoup plus conforme à la théorie de Filatov que la placentathérapie au moyen d'extraits. Selon Pham Kim Long *et al.* (39 *bis*) la placentathérapie est très utile.

Quant à l'acide cinnamique, enfin, s'il est exact qu'il fait partie de ces stimulines, il eut autrefois un certain succès : dérivés sodiques, cyclopenténiques, esters divers ont été largement essayés avant l'apparition des sulfones (3) (4) (5) (6) (7) (8) (20) (21). Les cinnamates auraient aussi une action sur la perméabilité capillaire (42).

L'action de ces biostimulines a pu être assimilée à un « stress ». Parfois on a contesté la valeur de cette méthode thérapeutique. Il est certain que, pratiquée à l'aide de tissu vivant, elle n'est pas dénuée de difficultés d'utilisation. En U.R.S.S., on l'applique dans un certain nombre de léproseries (Shubin : LXXVII), en association avec la chimiothérapie.

DROGUES ANIMALES

BIBLIOGRAPHIE

(1) ALIBERT (Traitement de la lèpre). - in : *Dictionnaire des Sciences Médicales*, Panckouck, éd., Paris, 1818, tome II, pp. 445-451. — (1 bis) BOITEAU P., RATSIMAMANGA A.R. : *Thérapie*, 1956, *11*, 125-149. — (2) BOSH MILLARES S. : La lèpra y su cura por la lagartija. - *Medicamenta* (Madrid), 1952, *10*, 121-122 ; *I.J.L.*, 1955, 93. — (3) BURSCHKIESS K. : *Naturwissenschaften*, 1943, *31*, 369. — (4) BURSCHKIESS K. : *Zeitschr. f. Hyg. und Inf. Krank.*, 1942, *124*, 333-340. — (5) BURSCHKIESS K. : *Ber. dtsch. Chem. Ges.*, 1944, *77*, 90-94. — (6) BURSCHKIESS K., SCHOLL J. : *Arch. Pharm. u. Ber. dtsch. Pharm.*, 1943, *281*, 328-336. — (7) BURSCHKIESS K., SCHOLTEN C. : *Naturwissenschaften*, 1943, *31*, 591-592. — (8) BUU-HOI N.P., RATSIMAMANGA A.R. : *C.R. Soc. Biol.*, 1942, *136*, 772-774. — (9) CALCAGNO O. : *Semana méd.* (B.-Aires), 1925, n° 49, déc., p. 1435 ; *T.D.B.*, 1926, 165.

(10) CALCAGNO O. : Tratamiento de la lepra por las aceites de dorado, de bagre amarillo, sabalo y de pescados de agua dulce. - *Rev. argentina Dermatosif.*, 1935, *19*, 256-266 ; *I.J.L.*, 1937, 120. — (11) CAWSTON F.G. : Locust oil as a therapeutic agency. - *J. Trop. Med. and Hyg.*, 1934, *37*, 49 ; *I.J.L.*, 1935, 381. — (12) CHOPRA R.N., CHOWHAN J.S. : *Indian Med. Gaz.*, 1937, *72*, 339-348. — (13) CHOWHAN J.S., CHOPRA R.N. : Cobra venom in nervous leprosy. - *Indian Med. Gaz.*, 1938, *73*, 720-725 ; *I.J.L.*, 1940, 251. — (13 bis) COTTET J. : La lèpre et son traitement. - *Sem. médicale*, 1952, 10 juin, p. 451. — (14) COULON H. : Curiosités de l'histoire des remèdes. - Cambrai, 1892. — (15) DEIBEL H.K. : *Med. Maandblad* (Batavia), 1947, pp. 146-148 ; *I.J.L.*, 1947, 486. — (16) DORÉ F.J. : La thérapeutique et l'hygiène en Chine. - *Thèse Doct. Pharm.*, Paris, 1920. — (17) EMMERIE A., ENGEL C., KLIP W. (Action tuberculostatique, *in vitro*, de la fraction insaponifiable de l'huile de foie de morue). - *J. Sci. Food. a. Agric.*, 1952, *3*, n° 6, 264-268 ; *Prod. pharm.*, 1953, 87. — (18) ETCHEVERRY : Las sales biliares en el tratamiento de la lepra. - *Rev. bras. leprol.*, 1939, *7*, 157-166 ; *B.I.P.*, 1941, 22. — (19) EUBANAS F. : Observations on five cases of leprosy treated with Javanin. - *J. Phil. Is. med. Ass.*, 1927, *7*, 407-410 ; *T.D.B.*, 1928, 649.

(20) FERON J., LANCIEN A. : *C.R. Acad. Sci.*, 1934, *198*, 683. — (21) FLANDIN C., BASSET A. : *Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp.* Paris, 1942, n° 9-10-11, pp. 151-152. — (22) (*Fontilles*) : Notas clinicas. I) Terapeutica placentaria en las ulceras hansenianas. - *Fontilles*, 1955, *3*, 532. — (23) GASS H.H. : Cobra venom in leprous neuritis. - *Lep. India*, 1938, *10*, 37-40 ; *I.J.L.*, 1939, 120. — (24) GATÉ J., ROUSSET J. : L'action des extraits placentaires dans les différentes formes de lèpre. - *Bull. Soc. française Derm. et Syph.*, 1949, *56*, 396-497 ; *I.J.L.*, 1951, 256. — (24 bis) GATÉ J., VACHON R. : La thérapeutique tissulaire. - Masson, éd., Paris. — (25) GATÉ J., VACHON R., BOURGEOIS L., COTTE J. : *Bull. Soc. française Derm. et Syph.*, 1949, *56*, 395-396. — (26) GAUCHER, BOINET : Traitement de la lèpre par les injections intraveineuses de Salvarsan et les piqûres d'abeilles. - *Bull. Soc. française Derm. et Syph.*, 1913, *24*, 172-174. — (27) GIBOIN L.M. : Epitomé de botanique et de matière médicale de l'Inde. - *Thèse Doct. Pharm.*, Marseille, 1949. — (28) GILLIER R., TISSEUIL J. : Essais de traitement de la lèpre du rat (3e série). - *B.S.P.E.*, 1934, *27*, 189. — (29) HIRSCH A. : *C.R. Soc. Biol.*, 1947, 141, 222-223 ; *Prod. Pharm.*, 1947, 554. — (29 bis) KERHARO J., BOUQUET A. : La notion de lèpre et les conceptions indigènes du traitement en Côte-d'Ivoire et en Haute-Volta. - *B.S.P.E.*, 1950, *43*, 56-65.

(30) KONIPO M. : Traitement de la lèpre chez les Bozo. - Notes Africaines (I.F.A.N., Dakar), 1959, 81, p. 8. — (31) LE ROY DES BARRES A. : Notes sur le traitement de la lèpre. - *Rev. Méd. et Hyg. Trop.*, 1930, *22*, 5-22. — (32) LITALIEN F. : *Arch. Inst. Pasteur Guadeloupe*, 1956, pp. 15-16. — (33) MAUZÉ J. : *B.S.P.E.*, 1948, *41*, 326-327. — (34) MAUZE J. : La thérapie tissulaire dans le traitement de la lèpre. - *B.S.P.E.*, 1954, *47*, 483-484 ; *I.J.L.*,

1955, 232. — (34 bis) DE MORAES JR. J. : Tratamento das algias em doentes de lepra. - *Rev. bras. leprol.*, 1935, *3*, 75-92 ; *I.J.L.*, 1937, 121. — (35) MOHAMED KAMAL MUFTIC : *Brit. J. Tuberc.*, 1956, octobre. — (35 bis) MOUTIER L.J. : La thérapeutique en Islam. - *Thèse Doct. Pharm.*, Toulouse, 1927-28. — (35 ter) MUFTIC M.K. : Advances in the pharmacological study of cerase - a new anti-tuberculous agent. - *Brit. J. Tuberc.*, 1958, *52*, 308-312 ; *I.J.L.*, 1960, 91. — (36) MUIR E. : *Indian Med. Gaz.*, 1920, avril, 121. — (37) NICAISE E. : La grande Chirurgie de Guy de Chauliac (1363). - Alcan, 1890. — (38) PENNEC J. : Essai de thérapeutique tissulaire dans les lésions oculaires et trophiques de la maladie de Hansen. - *Rev. Service Santé Publique Guadeloupe*, 1951, *2*, n° 4-5, pp. 5-11. — (39) PERKINS G.A. : *J. Phil. Is. med. Ass.*, 1925, *5*, 369-374. — (39 bis) PHAM KIM LUONG, TRAN VAN BANG, NGUYEN DINH TIEP : Essai de traitement des maux perforants plantaires hanséniens par des implantations placentaires. - *B.S.P.E.*, 1958, *51*, 881-884.

(40) PINARD M. : Heureux résultats thérapeutiques dans les tuberculoses cutanées et dans la lèpre, avec certains extraits pancréatiques. - *Union méd. Canada*, 1938, *67*, 715 ; *I.J.L.*, 1939, 438. — (41) PINARD M., CHICHE : *Bull. Soc. française Derm. et Syph.*, 1937, *44*, 2002-2004 ; *I.J.L.*, 1938, 594. — (41 bis) DE LA PLAZA G., VEGAS M., GOMEZ B. : La neurotoxina de Cascabel (Crotalus terrificus) en las algias del brote nerviosos en la lepra. - *Rev. Policl. Caracas*, 1935, pp. 1397-1402 ; *I.J.L.*, 1937, 122. — (42) POCIDALO J., CHASLOT M. : *Thérapie*, 1958, *13*, 72-76. — (43) RADNA R. : *Ann. Soc. belge Méd. Trop.*, 1938, *18*, 73-74 ; *I.J.L.*, 1940, 252. — (44) RAI S. : Formosan tradition in the treatment of leprosy. - *Japanese J. Dermat. and Urol.*, 1939, *46*, 44 ; *I.J.L.*, 1940, 541. — (45) RAO G.R. : *Lep. Rev.*, 1935, *6*, 120 ; *I.J.L.*, 1936, 394. — (46) ROGERS L. : *British Med. J.*, 1919, *1*, 147. — (47) ROGERS L. : *British Med. J.*, 1919, 2, 426. — (48) ROGERS L. : *Indian Med. Gaz.*, 1919, *54*, 165 ; *B.I.P.*, 1920, 417. — (49) SARKAR S.L., BHATTACHARYA B.M. : The effects of the injections of milk preparations in leprosy. - *Indian Med. Gaz.*, 1937, *72*, 398-401 ; *I.J.L.*, 1938, 277.

(50) Dom SAUTON : La Léprose. - Naud, Paris, 1901. — (51) SOLOMIDES J. : *Ann. I.P.*, 1950, *78*, 602-608. — (51 bis) DE SOUZA-ARAUJO H.C. : *Bruxelles Méd.*, 1931, *11*, 630 ; *I.J.L.*, 1933, 251. — (52) TISSEUIL J., GUILHAUMOU F. : *B.S.P.E.*, 1938, *31*, 900-904. — (52 bis) TORSUEV (Sur le traitement de la lèpre). - *Vest. Venerol. Dermatol. S.S.S.R.*, 1955, n° 6, pp. 35-37 ; *Bull. C.N.R.S.*, 1956, 17-124088. — (52 ter) VELDS M. : Welke Therapie bij lepra ? - *Geneesk. Tijdschr. Nederlandsch. Indië*, 1938, *78*, 3152-3164 ; *I.J.L.*, 1939, 439. — (53) DE VERA B. : The effect on leprosy of certains oils not of chaulmoogra group. - *J. Phil. Is. med. Ass.*, 1925, *5*, 374. — (53 bis) X... : The case of the waxy capsule. - *I.J.L.*, 1958, *26*, 74.

CHAPITRE VII

DROGUES VÉGÉTALES (a)

« ... il faut raisonnablement admettre que les indigènes découvreurs firent preuve d'intelligence pragmatique. »

L. LAUNOY.

Il suffit de consulter le travail considérable entrepris par E. de WILDEMAN et L. PYNAERT (b) pour qu'on hésite à présenter une énumération des nombreuses plantes dites antilépreuses. Dans toutes les contrées où la lèpre est endémique, on trouve un certain nombre de recettes, de formules composées. Il s'agit donc de faire un tri pour ne conserver, dans la mesure du possible, que les espèces d'usage courant. La plupart d'entre elles n'ont pas été étudiées et beaucoup sont probablement inactives ; ceci expliquerait que les pharmacopées indigènes les utilisent en si grand nombre et appartenant à des familles si différentes.

Dans les textes anciens, et actuellement encore pour certaines peuplades, le terme de *lèpre* peut désigner d'autres affections cutanées ; ainsi la « grande maladie » (Bana-bâ) des Bambara est la lèpre, alors que le « grand mal » des Kabyles est la syphilis. Souvent, d'ailleurs, on n'a vu dans la lèpre qu'une maladie dermique, ce qui explique la grande variété des remèdes caustiques ou astringents d'application externe. Pour « faire sortir le mal » on a eu recours à des purgatifs ou à des vomitifs ; on a aussi associé ces différentes méthodes. Parfois, la même thérapeutique a été prescrite pour la lèpre et pour la syphilis.

I. - Phanérogames

A. — GYMNOSPERMES (c)

Conifères.

Cedrus Deodora ROXB. Citée dans les textes sanscrits, l'huile du bois de *C. Deodora* est du type térébenthine. Elle est utilisée dans la région himalayenne en usage externe, dans les maladies cutanées chroniques et dans la lèpre (144).

(a) Sauf spécification contraire, les drogues indiquées ci-après sont employées contre la lèpre ou contre des affections supposées être des formes de lèpre. Il est possible que des erreurs se soient glissées dans la détermination des espèces, celles-ci n'ayant pas toujours été faites par des botanistes.

(b) L'importante bibliographie de E. DE WILDEMAN n'est reproduite ici qu'en partie.

(c) Classification botanique de HUTCHINSON et DALZIEL (59 *bis*).

Pinus sp. L. L'huile de pin qui, par son terpinéol (noyau cyclohexène), peut être rapprochée des huiles chaulmoogriques, inhibe *in vitro* le développement de certains bacilles acido-résistants et du bacille tuberculeux ; en inhalations, elle assure une survie aux cobayes tuberculeux (29). Les vapeurs d'huile de *P. sylvestris* L. et de térébenthine inhibent le développement du bacille tuberculeux (121). L'huile de pin est, en revanche, inactive sur le développement du bacille de Stéfansky chez la souris (19). L'huile de pin de Lettonie est sans action (7 *ter*). Rogers et Muir obtenaient, dans la lèpre humaine, des résultats très appréciables au moyen d'injections de térébenthine (dans l'huile d'olive) (XLVII). Cependant l'essence de térébenthine augmenterait la mortalité chez les rats « lépreux » (7 *ter*).

Cupressus sp. Tourn., *Juniperus sp.* L. Sur la « lèpre » du rat les extraits de cyprès et de térébenthine du genévrier n'ont aucune action ; le bornéol aurait une certaine activité (21).

Dacrydium sp. Sol. L'huile de *Dacrydium* inhibe la croissance de certaines bactéries A.R. (121).

Ephedra sp. L. Les *ephedra* fournissent l'éphédrine utilisée avec succès dans les douleurs de la névrite aiguë (XLVII). De Wildeman cite certains *ephedra* comme espèces antilépreuses (143).

Selon Cazin (20 *ter*) le goudron retiré des conifères a été administré dans la « lèpre vulgaire ».

B. — ANGIOSPERMES DICOTYLEDONES

a) ARCHICHLAMYDEES

1. - Anonales

Anonacées

Anona senegalensis Pers. En Afrique occidentale les tiges et les écorces d'*A. senegalensis* sont utilisées contre la lèpre par voie buccale et en lotions (69 *bis*) (65).

Enantia polycarpa Engl & Diels. L'écorce de cette espèce est employée en Côte-d'Ivoire pour traiter les ulcères et les taches lépreuses (65 *bis*).

2. - Laurales

Lauracées

Cassyta filiformis L. ou « Fil de la Vierge » serait employé, haché, contre la lèpre en Nouvelle-Calédonie (54). En frictions locales, la pulpe sert au traitement des dermatoses en Côte-d'Ivoire (65 *bis*).

Cinnamomum sp. Blume. Dom Sauton rapporte que la médecine chinoise traditionnelle attribue à la lèpre trente-six formes, chacune d'entre elles ayant son remède propre. Une de ces formes est traitée par l'écorce de cannelle (120). Hoehn (59) a cité un *Cinnamomum* comme succédané de l'huile de chaulmoogra et Schöbl a trouvé que l'huile essentielle de *C. Zeylanicum* Breyn., sous forme liquide ou sous forme de vapeurs, inhibait le développement du bacille tuberculeux (121) ; l'essence de cannelle, comme l'essence de laurier, a aussi des propriétés antifongiques (79 *quater*).

Myristicacées

Myristica fragrans H. La médecine ayurvédique conseillait la pâte de poudre de noix contre les ulcères lépreux (46). La noix muscade fait également partie des trente-six remèdes chinois (120).

Pycnanthus Kombo Warb. Le décocté de l'écorce, purgatif violent, serait un remède interne de la lèpre en Côte-d'Ivoire (65 *bis*).

3. - Ranales

Renonculacées

Aconitum ferox Wallich, cité par De Wildeman comme antilépreux (143), est extrêmement toxique ; il contient de la pseudo-aconitine.

Clematis Bojeri var. *oligophylla* Hook et
Clematis saxicola. D'après le P. Sebire les feuilles de ces deux espèces, dont le suc est caustique, sont utilisées à Madagascar dans la lèpre *incipiens* (127).
Clematis grandiflora D. C. et
Clematis hirsuta Guill. & Perr. Selon Pobeguin (100) et Jeanson (61) les racines et les feuilles pilées de ces deux espèces sont employées en Guinée comme vésicatoire, et aussi dans la lèpre (144). Ce sont des caustiques contenant de l'*anémonol* (d) (48).
Clematis flammula L. Le latex de *C. flammula*, qui contient de l'anémonol, est employé en Afrique (48).
Clematis tribola Heyne est utilisé aux Indes comme remède antilépreux (36).
Clematis vitalba L. Dioscoride attribuait à la clématite des haies la propriété de guérir la lèpre (20 *ter*).

Helleborus niger L. a été recommandé dans les maladies chroniques de la peau, telles que la lèpre, par Arétée et Celse, Halles et Hildanus (20 *ter*).

Pœonia officinalis L. Un des trente-six remèdes chinois est la racine de *P. officinalis* à fleurs rouges (120).

Nymphéacées

Nymphea sp. L. Plusieurs espèces sont employées dans le traitement des ulcères et ne sont pas, à proprement parler, des antilépreux (144). Toutefois, dans la région de Kong, le jus des feuilles de *Nymphea*, mélangé à la sève de *Cussonia djalonensis*, est un antilépreux réputé (65 *bis*).

4. - Berberidales

Ménispermacées

Cissampelos ovalifolia D. C. ou « Oreille d'âne » (Orelha de burro) est un remède brésilien contre la lèpre, mais qui ne paraît pas très efficace (108).

Stephania cepharanta Hayata et
Stephania sasakii Hayata. On avait fondé un grand espoir sur ces

(d) Il s'agit sans doute de l'*anémonine* qui posséderait en outre, ainsi que l'émétine, des propriétés tuberculostatiques considérables (34 *bis*).

deux espèces dont un alcaloïde, la *cépharantine* avait été extrait (LIV *b*). En 1949 et 1950 les résultats, dans la lèpre, avaient été prometteurs (44) (56) (57) (58), puis considérés comme inférieurs à ceux que produisaient sulfones et chaulmoogra (119). Sur la « lèpre » murine la cépharantine est inactive (126) (124 *ter*), mais elle stimulerait la défense des animaux. Dans la lèpre humaine les essais de la cépharantine ont conduit à des appréciations variables (33) (106) ; ils ne paraissent pas avoir été continués.

5. - **Aristolochiales**

ARISTOLOCHIACÉES

Aristolochia serpentaria L. « a été louée avec exagération » d'après ALIBERT (2).

6. - **Rhœadales**

PAPAVÉRACÉES

Argemone mexicana L. est employée au Brésil en applications externes (108).

Chelidonium sp. TOURN. KLINGMÜLLER (66) cite un *Chelidonium* employé en association avec des médicaments chimiques.

Fumaria officinalis L. Il y a cent ans, certains auteurs rangeaient le fumeterre parmi les meilleurs moyens curatifs de la lèpre (20 *ter*).

Papaver somniferum L. La *morphine* servait autrefois à calmer les douleurs névritiques (61) ; elle n'est plus employée actuellement.

7. - **Capparidales**

CAPPARIDACÉES

Capparis tomentosa LAM. On utilise, en Afrique occidentale et centrale, les racines et les écorces de *C. tomentosa* qui contiennent une huile sulfurée (48).

Crataeva Adansonii D.C. Associée à *Flacourtia flavescens*, cette espèce a été signalée comme remède contre la lèpre en Afrique occidentale (65 *bis*).

8. - **Cruciales**

CRUCIFÈRES

Le chou, dit GALIEN, guérit la lèpre ; selon CAZIN (20 *ter*) il s'agirait du chou rouge (*Brassica capitata rubra* BANH., TOURN.). La pharmacopée arabe du XV^e^ siècle (SYOUTI) préconisait aussi une pommade composée de graines de rave et de jus d'oignon (85 *bis*).

9. - **Violales**

VIOLACÉES

Anchieta salutaris SAINT-HILAIRE est employée au Brésil en usage interne, mais semble dépourvue d'action (108).

Viola tricolor L. était considérée par DARUTY, à l'île Maurice, comme utile dans le traitement de la lèpre (144) (127).

10. - **Polygalales**

POLYGALACÉES

Carpolobia alba G. DON. Les feuilles de *C. alba* auraient une action contre la lèpre, d'après JESPERSEN (144).

Securidaca longepedunculata FRES. La racine de *fouf*, à odeur de salicylate de méthyle, purgative, est employée en traitement interne en Afrique occidentale (69) (70) (65).

11. - **Saxifragales**

CRASSULACÉES

Bryophyllum calycinum SALISB. Les feuilles de cette espèce sont préconisées, dans plusieurs régions tropicales, pour le traitement des plaies cutanées et des ulcères (lèpre non spécifiée) (144).

12. - **Caryophyllales**

CARYOPHYLLACÉES

Agrostemma Githago L. La nielle des blés fut accusée par OBERDOERFFER et GEHR (89) de transmettre la lèpre, ou tout au moins de favoriser sa transmission. Cette plante contient une saponine toxique.

Saponaria officinalis L. a été « louée avec exagération » selon ALIBERT (2).

13. - **Polygonales**

POLYGONACÉES

Rheum palmatum L. Les racines de R. palmatum sont employées par les Chinois (120).

Rumex obtusifolius L. La patience ,que l'on nommait autrefois « parelle », est un vieux remède déjà cité en 1363 par Guy de CHAULIAC (87 *bis*) ; on l'associait à la scabieuse, au fumeterre, aux myrobalans, à la scammonée, à l'aloès, etc...

14. - **Chenopodiales**

PHYTOLACCACÉES

Phytolacca decandra L. sert au Congo à traiter les ulcérations malignes (lèpre non spécifiée) (144).

AMARANTACÉES

Achyrantes aspera L. fait partie des « trente-six remèdes chinois » (120).

Alternanthera sessilis R. BR. En zone tropicale on traite la lèpre *incipiens* par des bains dans une décoction de feuilles pilées d'*A. sessilis* additionnées des sommités fleuries de *Dolichos axillaris* E. MEYER (144).

Amarantus spinosus L. On en prépare un liquide pour soigner les lépromes (Côte-d'Ivoire) (65 *bis*).

Cyathula spathulifolia LOP. En Afrique orientale un onguent composé de tiges, de fruits, de graines de cette espèce mélangée à l'huile de ricin, ou à *Trichilia emetica* VAHL., donnerait de bons résultats. On l'associe à un traitement interne à base de *Bridelia Schlechteri* HUTCH. (144) (48).

15. - **Geraniales**

LINACÉES

Linum usitatissimum L. ROGERS et MUIR ont obtenu 49 p. 100 de lèpres fixées au moyen de l'huile de lin injectable (86 *bis*). Mais PERKINS la trouvait irritante. En injections intradermiques dans les taches tuberculoïdes, cette huile provoque une réaction locale intense ; elle n'a pas d'action curative (129).

Des observations analogues ont été faites après injection d'un mélange d'esters d'acides linoléique et linolénique (Institut Marchoux, *1956*). Les acides gras de l'huile de lin, sous forme de savons, ont une activité bactéricide minime (66).

ZYGOPHYLLACÉES

Tribulus terrestris L. Les graines de cette herbe font partie des « trente-six remèdes » de Dom SAUTON (120). TRAVERS a rapporté de Chine un traitement à base de *T. terrestris*, de *Taraktogenos Kurzii* et de *Cannabis indica ;* ROGERS n'a obtenu aucun succès avec ce mélange qui est irritant pour l'estomac (66).

16. - **Lythrales**

LYTHRACÉES

Lawsonia alba LAM. (= *Lawsonia inermis* L.). Le *henné* est cité à la fois par A. FOUCAULD (41), comme faisant partie des remèdes antilépreux du Nord Viet-nam, et par plusieurs auteurs comme plante antilépreuse d'Afrique Noire, d'Algérie (7 *bis*), de la Martinique (71 *bis*), des Etablissements français des Indes (71 *bis*).

C'est une plante à tanin, astringente, employée à la fois en usage interne et externe sous forme de décoction de feuilles, d'extrait fluide, de décoction d'écorces. Les racines de henné seraient utilisées en Afrique occidentale (100) (97) (20 *bis*). De WILDEMAN et PYNAERT ont publié une étude approfondie sur cette question (144).

17. - **Thymeleales**

NYCTAGINACÉES

Boerhaavia diffusa L.,
Boerhaavia plumbaginea CAV. et
Boerhaavia repens L. sont des plantes tropicales astringentes signalées comme antilépreuses (usage externe), sous forme de décoction des feuilles ou de la plante entière. Selon ACHART les graines de *B. diffusa* seraient employées aux Indes (46).

Pisonia Noxia L. Les feuilles de cet arbrisseau du Brésil, qui porte le nom d' « Arbre à la lèpre », appliquées sur la peau, provoquent du prurit (97) ; PERROT ne dit pas s'il sert effectivement au traitement de la maladie de Hansen.

18. - **Dilleniales**

DILLENIACÉES

Davilla brasiliensis MART. serait employée au Brésil, en usage externe, pour ramollir les croûtes des ulcérations lépreuses (108).

19. - **Bixales**

BIXACÉES

Bixa orellana L. est utilisée au Mexique par voie interne. Selon MONTEIRO (84) cette plante, pauvre en graisses (2,5 à 6 p. 100), stimule la phagocytose et donne des résultats cliniques excellents. Le *rocou* a été conseillé également par DALENCOUR (79 *bis*). En Bolivie, au Matto Grosso, on en fait une préparation huileuse pour le traitement local des ulcères (39). On a associé aussi une solution huileuse de pigments de rocou à une solution d'alcaloïdes de l'écorce d'*Aspidosperma polyneuron*, avec des résultats favorables (144 : XIII).

COCHLOSPERMACÉES

Cochlospermum niloticum OLIV. (= *Cochlospermum tinctorium* A. RICH.) fait partie des remèdes africains, en association avec *Calotropis procera, Cissus rufescens, Combretum sokodense*, etc. (65 *bis*).

FLACOURTIACÉES
(huiles de chaulmoogra exceptées)

Caloncoba echinata GILG (= *Oncoba echinata* OLIV.). GITHENS rapporte l'utilisation, dans l'ouest et dans l'est africains, des *feuilles* et des *écorces* du *Gorli*, dans le traitement des lésions cutanées de la lèpre (48).

Les *feuilles* et les *racines* de *kalaw* entraient dans la thérapeutique du roi Rama (cf. chapitre Chaulmoogra).

Flacourtia flavescens WILLD., associée à *Crataeva Adansonii*, a été signalée comme remède antilépreux de la région de Kondougou (Afrique occidentale) (65 *bis*).

Gynocardia odorata R. BR. servirait à préparer une huile antilépreuse à Madagascar (e) (127). *G. odorata* serait une plante à saponine.

Lindackeria dentata GILG. La décoction de la racine de cette espèce serait employée en Afrique selon JEANSON (61).

20. - **Passiflorales**

PASSIFLORACÉES

Adenia senensis MAST. Les Nyanjas du sud de l'Afrique utilisent la racine bouillie ou une décoction de racines pour le traitement local de la lèpre (144).

21. - **Cucurbitales**

CUCURBITACÉES

Bryonia dioica JACQ., employée au Maroc en usage externe, était déjà recommandée par ABD-ER-REZZAQ (87).

Momordica Charantia L. Un médicament antilépreux d'usage interne est préparé en Asie tropicale à partir des fruits et des feuilles de cette espèce (28).

(e) Il est possible qu'il s'agisse d'une confusion autrefois fréquente, *G. odorata* ayant été nommée « faux chaulmoogra ».

Trichosanthes nervifolia L. est un remède antilépreux des Indes (71 *bis*).

22. - **Theales**

OCHNACÉES

Lophira alata BANKS. Les graines de cette espèce fournissent l'huile de *Méné*. On emploie l'infusion des feuilles en usage externe, ou encore l'huile, les feuilles et les écorces en frictions (144) (48) (65 *bis*). LAFFITTE rapporte qu'au Soudan la macération des feuilles, en boisson ou en lotion, sert à traiter la lèpre ; l'absorption buccale provoque des vomissements et des diarrhées (69) (70).

DIPTEROCARPACÉES

Dipterocarpus alatus ROXB.,
Dipterocarpus costatus (GAERTN. ou ROXB. ?),
Dipterocarpus incanus ROXB.,
Dipterocarpus laevis BUCH., HAM.,
Dipterocarpus trinervis BL.,
Dipterocarpus tuberculatus ROXB.,
Dipterocarpus turbinatus GAERTN.

Aux Indes, en Indochine, aux îles Andaman on a parfois employé le baume extrait de ces différentes espèces, ou encore l'huile de baume. En usage externe on a utilisé, par exemple, le baume mélangé à l'eau de chaux et, par voie interne, 14 grammes d'huile matin et soir. Selon BRASSAC (18), l'action est diurétique et purgative. Le baume de Gurjun était employé par VIDAL et par THIN avec succès. JEANSELME lui reprochait d'être irritant pour les reins et l'intestin, et de provoquer facilement de la dermite. Von BERGMANN, Von REISNER (86 *bis*) (66), THIN (128) obtenaient des résultats assez favorables dans les premiers stades de la maladie ; pour d'autres, l'activité était jugée douteuse.

Le baume de Gurjun contient une résine et une huile essentielle à sesquiterpènes (144) (60 *bis*).

23. - **Myrtales**

MYRTACÉES

Caryophyllum sp. Les vapeurs d'*essence de girofle* inhibent la croissance du bacille tuberculeux (SCHÖBL : 121).

Eucalyptus globulus LABILL. Les avis étaient partagés sur son activité. Aux Etats-Unis HOLLMANN (6) prescrivait des bains à base de feuilles d'eucalyptus, de bois de campêche, de *Jambos malaccensis*, ou encore, par voie interne, l'essence associée à l'huile de chaulmoogra. De KEYSER, à Molokai, préconisait des bains eucalyptolés et une lotion à base de chaulmoogra et d'eucalyptus deux fois par jour. L'huile essentielle, riche en cinéol, a un faible pouvoir microbicide (144 : VII).

Melaleuca leucadendron L. L'essence de *cajeput*, riche en cinéol, a été employée avec plus ou moins de succès (66).

COMBRÉTACÉES

Combretum abreviatum. Le *wafo*, vocable qui signifie à la fois le

serpent et cette liane flexueuse, entre dans la composition d'un mélange complexe utilisé chez les Mossi de Haute-Volta (65).

Combretum aculeatum Vent. est employé dans certains traitements de la lèpre à Tenkodogo (65 *bis*).

Combretum multispiccatum. Githens (48) signale l'emploi, en Afrique centrale, des racines brûlées de cette espèce en fumigations.

Un *Combretum* de la région de Kaya (Haute-Volta) entre dans la composition d'un traitement antilépreux, ainsi qu'une autre Combrétacée, *Guiera senegalensis* Lam. (65 *bis*).

Terminalia Bellerica Roxb. Les graines de cette plante d'origine malaise, qui renferment 40 p. 100 d'huile, seraient employées contre la lèpre (144).

Terminalia Catappa L. Cette espèce est cultivée aux Indes, au Brésil. Le suc des feuilles et l'huile des graines sont appliqués en emplâtre sur les plaques lépreuses (144).

Kerharo et Bouquet citent des *Terminalia* associées à d'autres espèces (65 *bis*).

Rhizophoracées

Rhizophora Mangle L. Ce palétuvier a fait l'objet d'un certain nombre d'essais thérapeutiques sous forme d'extrait alcoolique d'écorces, ou encore d'infusion. En 1905 Padilla considérait ce remède comme le meilleur (92). En 1906 Duque (35) disait obtenir. à l'aide de cette drogue, 60 p. 100 de *guérisons*. Jeanson (61), Raybaud (108), Klingmüller (66), De Wildeman (144 : XV) ont rapporté son utilisation.

Ce palétuvier contient un tanin et un pigment jaune, voisin de la phloridzine, provoquant le diabète expérimental du chien (134).

Rhizophora racemosa C. F. Meyer. En Afrique tropicale l'écorce pulvérisée est introduite dans des scarifications de la peau, contre la lèpre (144 : XV).

24. - Guttiférales

Hypericacées

Haronga madagascariensis Choisy (= *Harungana madagascariensis* Lam.). A Bouaflé (Côte-d'Ivoire) on prépare une pommade antilépreuse avec le charbon de l'écorce brûlée d'*Haronga* et de l'huile de palme (69) (70) (65 *bis*).

Psorospermum febrifugum Spach. L'écorce de cette plante à latex africaine fut signalée comme antilépreuse par Welwitsch (144 : XV).

Psorospermum guineense Hochr. Le suc résineux, la racine de cette espèce seraient employés contre la lèpre au Soudan occidental (20 *bis*).

Guttifères

Calophyllum Bingator Roxb. (= *Calophyllum inophyllum* L.). Aux îles Fidji l'huile de *Calophyllum* est réputée antilépreuse. L'huile de *Dilo* de Makogai (37) (79), que les Tahitiens nomment huile de *Tamanu* (98), a été préconisée, dans le traitement des névrites lépreuses en particulier, par voie buccale, par voie intramusculaire, sous forme d'huile ou d'esters éthyliques gaïacolés. Selon Foucauld (41) cette huile est égale-

ment employée dans le Nord Viet-nam. *C. Bingator* a fait l'objet de plusieurs études (24) (61) (144 : XIV).

Sur le cobaye « l'huile chirurgicale de Jeanson », raffinée, a des propriétés hémostatiques et cicatrisantes ; l'huile de *Calophyllum* a aussi une action analgésiante en applications locales sur les ulcérations (37). Marchoux (XXVII *e*) a obtenu moins de bons résultats que M. Jeanson. Il semble que l'huile soit inactive sur la lèpre elle-même (37).

L'étude chimique de l'huile, qui renferme 20 p. 100 de résine, a été faite par Glasgow (49), par Pétard (98). Dingha et Hilditch (34) en ont étudié les acides gras ; Ormancey *et al.* (91) en ont isolé une lactone, le calophyllolide, et un acide non saturé, l'acide calophyllique ; M^me^ Polonsky a établi la structure chimique du calophyllolide, de l'inophyllolide et de l'acide calophyllique ; ce sont des dérivés de la coumarine (102). Barry (91) a montré que le calophyllolide avait une faible action inhibitrice (1×10^{-5}) sur la croissance de Myc. tuberculosis (souche $H_{37}Rv$).

Calophyllum Wightianum Wall. Bouton rapporte l'utilisation, à l'île Maurice, de la résine de cette Guttifère, en usage externe, contre la lèpre (144 : XIV).

Clusia alba L.,
Clusia rosea L.,
Clusia flava L. Ces trois espèces sont considérées comme antilépreuses aux Antilles, en Amérique centrale (97) (144 : XIV). A la Martinique la racine et l'écorce de *Clusia alba* Kth. serviraient à préparer des bains pour les lépreux (71 *bis*).

Symphonia fasciculata (Thouars) Baill. L'huile des graines et la résine de *S. fasciculata* sont employées en pommade à Madagascar (144 : XIV) (127).

25. - **Tiliales**

Sterculiacées

Cola cordifolia R. BR. Les Soudanais et les Sénégalais, rapporte Trochain, obtiennent de bons résultats au moyen d'une préparation d'usage interne et externe à base de feuilles de cola fermentées dans l'eau (132) (65 *bis*).

Mansonia altissima A. Chev. est signalée dans un traitement africain de la lèpre (écorce) (65 *bis*).

Sterculia tomentosa Guill. et Perr. La poudre de la plante carbonisée est appliquée sur les plaies en Afrique occidentale (65).

Theobroma cacao L. Le beurre de cacao, expérimenté par Rogers et Muir, a une activité faible (66).

26. - **Malvales**

Bombacées

Adansonia digitata L. Le baobab est signalé par Kerharo et Bouquet pour le traitement des lépromes (65 *bis*).

Ceiba pentandra Gaertn. La racine de fromager entre dans la composition de diverses thériaques antilépreuses (65 *bis*).

MALVACÉES

Abutilon indicum (L.) SWEET. Les graines mucilagineuses de cette Malvacée sont employées aux Indes en usage externe (144 : XV). La racine aussi servirait à traiter la lèpre (138).

Hibiscus esculentus L. Le *gombo*, plante mucilagineuse alimentaire des régions tropicales, a été signalé par OBERDOERFFER ; son emploi contre la lèpre n'est pas spécifié (144 : XV).

27. - **Euphorbiales**

EUPHORBIACÉES

Alchornea cordifolia MUELL. ARG. Les racines de cette espèce entrent dans la composition de plusieurs remèdes antilépreux (65 *bis*).

Aleurites moluccana WILLD.,
Aleurites triloba FORST. Les huiles d'aleurites ont été expérimentées par WAYSON (137).

Breynia turbinata CORD. D'après le Docteur RAIMBAULT, à l'île de la Réunion, les malades absorbent l'huile des graines de cette espèce, nommée « Bois Corbeau », à raison de deux cuillerées à soupe par jour. Ce traitement blanchirait la lèpre (61). (Les *Breynia* sont parfois placés dans la famille des Capparidacées.)

Observation personnelle :

En 1954, un petit lot de graines cultivées par M. BONNET, à la Station Expérimentale de Sérédou (Guinée), fut adressé à M. PELLEGRIN, qui les identifia à un *Breynia*, probablement *B. patens* (identique à *B. turbinata*).

L'huile de ces graines, extraite par solvant, était épaisse, de couleur jaune foncé et très acide (indice d'acide = 24). Il y eut beaucoup de difficulté à la neutraliser ; elle fut transformée en esters éthyliques. LAVIRON et LAURET, à Bamako, injectèrent ces esters, neutralisés, par voie intradermique, dans des taches tuberculoïdes (technique de TISSEUIL) et observèrent une nécrose importante des tissus ; ces essais ne furent pas poursuivis.

Bridelia Schlechteri HUTCH. En Afrique orientale portugaise une décoction de feuilles de *B. Schlechteri*, associée à *Cyathula spathulifolia* LOPR., est utilisée comme remède interne (144 : XIII).

Euphorbia kamerunica PAX.,
Euphorbia Poissonii PAX.,
Euphorbia unispina N.E. BR. En Afrique occidentale on en fait des préparations vésicantes qui sont appliquées sur les plaies mises à vif (65).

En 1818 ALIBERT (2) relatait l'usage, aux Indes, du suc laiteux et corrosif d'une « espèce de tithymale » (*Tithymalus* GAERTN. = *Euphorbia* L.).

Excœcaria agallocha L. Aux îles Fidji les gaz brûlés de « Sinabaumes », appelé encore « Bois aveuglant », sont employés en fumigations ; cette espèce contient un latex toxique (66).

Hura brasiliensis,
Hura crepitans L. Le nom brésilien d'*assacù* désigne, selon les auteurs, l'une ou l'autre de ces espèces (XXXV *bis*) (LXVIII). Le suc caustique d'*assacù* sert en usages interne et externe (117) (145). Déjà en 1886 BRASSAC rapportait l'emploi de ce remède « puissant mais dangereux ». *H. crepitans* serait aussi en usage chez les Malgaches (127).

Jatropha Chevalieri Beille serait employé dans la région de Louga, au Sénégal (69 *bis*).

Jatropha Janipha fait partie des trente-six remèdes chinois (120).

Johannesia princeps Vell. L'huile de *anda-acu* ou *andassu*, qui d'autre part a des propriétés purgatives, est appliquée au Brésil sur les nodules lépreux pour les adoucir (108).

Mareya spicata Baill. L'écorce, la tige et la racine de *M. spicata*, espèce purgative, servent à traiter la lèpre en Afrique occidentale (voies interne et externe) (65).

Phyllantus urinaria L. Les Chinois utilisent les racines et les feuilles de la plante mâle (120). Les fruits et la plante étaient prescrits contre la lèpre dans la médecine ayurvédique (46).

Ricinus communis L. L'action purgative des graines et de l'huile de ricin a été mise à profit dans le traitement de la lèpre, tant en Afrique occidentale (65), qu'en Chine (120). L'huile de ricin est sans action sur la « lèpre » du rat et dans le traitement local des taches tuberculoïdes de la lèpre humaine (47) (130).

Sapium Grahamii Prain est un purgatif africain violent, très toxique, prescrit dans le traitement de la lèpre (65 *bis*).

28. - **Rosales**

Rosacées

Parinarium subcordatum Oliv. Les écorces de cette espèce sont considérées comme antilépreuses dans la région d'Ibembo (Congo) ; elles contiennent une essence à odeur camphrée (144 : XIV).

Prunus Armeniaca L. Ogawa, en 1934, a proposé un mélange d'esters de chaulmoogra et d'huile d'abricot (90).

29. - **Légumineuses**

Cæsalpiniacées

Bauhinia Adansoniana Guill. & Perr. Les racines de B. Adansoniana, riches en tanin, seraient employées dans l'ouest africain (48).

Bauhinia reticulata D.C.,

Bauhinia rufescens Lam. Ces espèces purgatives sont signalées comme antilépreuses en Guinée (142).

Cassia alata L. est un purgatif employé contre la lèpre au Congo (144 : X) et en Afrique occidentale (65 *bis*).

Cassia obtusifolia L. Aux Indes, graines et feuilles de cette espèce ont été conseillées pour leurs propriétés dissolvantes contre toutes sortes de maladies de peau, la lèpre en particulier, et contre les chéloïdes (144 : X, p. 49).

Cassia occidentalis L. En Afrique occidentale la plante carbonisée est appliquée à vif ; elle est prescrite aussi en usage interne, associée à *Diospyros monbuttensis* et à *Lippia adoensis* (64) (65).

Cassia Sieberiana D.C. A Kolokani (Soudan) le malade boit une macération aqueuse des racines additionnées de haricots et vomit (70) (71) ; *C. Sieberiana* contient des dérivés anthraquinoniques (Vignoli, Balansard : 74).

Copahifera sp. L. A la fin du siècle dernier le *copahu* servait à traiter la lèpre au Japon (123). Un liniment à base de copahu était également en usage à la Guadeloupe (18).

Cynometra ramiflora L. Aux Indes, les feuilles de *C. ramiflora*, bouillies dans du lait et additionnées de miel, seraient considérées comme antilépreuses (27) (28), ou simplement employées contre les maladies de peau, alors que l'huile de graines serait réservée, en applications, aux cas de lèpre (139 *bis*).

Haematoxylon campechianum L. Le *gallate d'éthyle* peut être préparé à partir des feuilles d'*H. campechianum* ou encore d'*Acacia Adansoni* et d'*Acacia Seyal*. Little *et al.* (77) lui ont trouvé des propriétés antimycobactériennes spécifiques ; le gallate d'éthyle a aussi une action antioxygène et a été utilisé par une firme hollandaise comme additif dans une suspension injectable de D.D.S.

Lœsenera kalantha Harms. L'écorce de cette plante du Liberia est en faveur chez les Guérés de la région de Toulépleu (17). Confondu tout d'abord avec *Cynometra Vogelii* Hook, l' « arbre à lèpre des Guérés » (4) fut identifié à *Lœsenera kalantha* par Aubreville ; il serait employé surtout comme antisyphilitique (7) (139) (144 : XII).

Tamarindus indica L. En Nigeria du nord, la racine de cette espèce entre dans la composition d'un médicament antilépreux complexe ; elle est souvent associée à *Diospyros mespiliformis* (144 : XII).

Mimosacées

Acacia sp. Willd. Les graines d'une espèce d'*Acacia* seraient un des trente-six remèdes chinois (120).

Acacia albida Del. entre dans la composition d'une thériaque antilépreuse (65 *bis*).

Acacia arabica Willd. En Afrique occidentale l'écorce de cette espèce est pulvérisée avec *Striga Senegalensis* et appliquée sur les ulcères lépreux (144 : VIII), ou encore employée en décoction. Au Soudan oriental le lépreux absorbe une décoction des fruits.

Acacia campylacantha Hochst. est un remède antilépreux du Congo (144 : VIII).

Acacia catechu Willd. sert à traiter la lèpre à Goa (Indes) (3).

Acacia concinna D.C. De Wildeman et Pynaert (144 : VIII) citent l'emploi de l'écorce de cette plante à saponine. Elle ferait partie des remèdes antilépreux du Nord Viet-nam (41).

Acacia odoratissima Willd. L'écorce et les feuilles de cet acacia à gomme sont employées aux Indes en applications externes (42) ; pour De Wildeman cette espèce serait à classer parmi les *Albizzia*.

Acacia senegal Willd. En Nigeria la gomme de cette espèce sert à soigner les nodules lépreux (144 : VIII).

Acacia Seyal Del. L'écorce d'*A. Seyal*, qui renferme du tanin, est utilisée en décoction (144 : VIII).

Acacia stenocarpa Hochst. La décoction d'écorce est donnée en boisson contre la lèpre (65 *bis*).

Albizzia Lebbek Benth. C'est un médicament des Indes, d'après Crevost-Petelot (28). L'huile des graines serait utilisée contre la lèpre (144 : X).

Albizzia odoratissima (cf. *Acacia odoratissima*).

Albizzia Sassa Macbride. « Les racines et les feuilles de cet *Albizzia* donnent un décocté fortement purgatif, mais Oberdoerffer n'insista pas sur leur valeur antilépreuse » (De Wildeman, Pynaert 144 : X).

Dichrostachys nutans Benth. Au Congo les lépreux absorbent l'infusion des racines fraîches de *D. nutans* mélangée à l'huile de sésame, et les feuilles incinérées et pilées (144 : XII).

Mimosa pudica L. Aux Indes on se sert du suc de cette plante et de son écorce en décoction, en usage externe. Aux Antilles les lépreux absorbent un mélange de poudre de plante et de lait ; l'activité de cette espèce à tanin paraît douteuse (144 : XII).

Parkia filicoidea Welw. Les fleurs non épanouies de cet arbre d'Afrique tropicale seraient un remède préventif contre la lèpre (144 : XII).

Pentaclethra macrophylla Benth. « Le bois de cette espèce répandue en Afrique occidentale, bouilli avec certaines autres drogues, est utilisé pour la guérison de la lèpre. L'écorce pulvérisée est appliquée localement sur les manifestations léprotiques » (De Wildeman, Pynaert 144 : XII).

Synadenium Grantii. Cette espèce antilépreuse d'Afrique orientale est citée par Githens (48).

Papilionacées

Abrus precatorius L. En Chine une des « trente-six formes de lèpre » est traitée par les racines de *Jequirity* qui contiennent de la glycyrrhizine (120). Les graines ont autrefois servi à traiter localement la lèpre oculaire (66) ; elles provoquent sur la conjonctive une réaction intense avec œdème.

Arachis hypogaea L. Les Bozo du Soudan utilisent les coques d'arachide macérées dans l'eau (traitement interne et externe) (67). Les esters éthyliques d'arachide gaïacolés, expérimentés à Bamako, ont été abandonnés dès 1938 (XXVII *a*) (XXVII *c*).

Dalbergia Sissoo Roxb. Les râpures de bois (aux Indes ?) sont utilisées contre la lèpre (144 : XII).

Desmodium lasiocarpum D.C. entre dans certains traitements complexes de la lèpre en Afrique occidentale (65 *bis*).

Dolichos axillaris E. Meyer. La lèpre *incipiens* aurait été traitée avec succès par des bains dans une décoction de sommités fleuries de *D. axillaris* et de feuilles pilées d'*Alternanthera sessilis* R.BR. (144 : XII). M. L. Terrac cite aussi l'usage, à Madagascar, de *D. biflorus* L., qui serait synonyme de *D. axillaris* (127).

Drepanocarpus lunatus G. F. Meyer. En Afrique occidentale la plante carbonisée est appliquée sur le derme à nu ; l'écorce sert encore à l'usage interne (65).

Flemingia Grahamiana Wight & Arn. « Elle est dite, aux Indes et en Afrique, guérissant, en usage externe, des maladies cutanées, entre autres des éruptions lépreuses » (144 : XII).

Glycyrrhiza glabra L. Les petites racines de réglisse font partie des trente-six remèdes de Dom Sauton (120).

Lonchocarpus cyanescens Benth. Les racines de cette espèce entrent dans la préparation de remèdes contre la lèpre (144 : XII). D'après Githens (48) les feuilles contiennent de la roténone et sont employées en traitement local.

Milletia bussei serait un antilépreux d'Afrique tropicale (feuilles) (48).

Phaseolus Mungo L. En Afrique orientale les graines de ce haricot sont pulvérisées et frottées sur les plaies après scarification (144 : XII) (48).

Pongamia glabra Vent. Aux Indes, les feuilles de *Pongamia* sont pulvérisées en mélange avec celles de *Plumbago Zeylanica* L., du poivre, du sel et du lait caillé (144 : XII). La présence d'un principe émétique de grande activité y a été signalée. Les graines de *P. glabra* sont oléagineuses et G. R. Rao en a expérimenté les esters (107) : ceux-ci n'ont aucune action sur les bacilles des lésions, mais ils provoquent une *hyperpigmentation intense* et auraient un intérêt dans le traitement des taches dépigmentées.

Psoralea corylifolia L. Les graines et l'extrait oléo-résineux des graines ont été préconisés aux Indes en pommade (71 *bis*) (144 : XII), associés ou non à l'huile de chaulmoogra (Christy, *1889*). D'après J. Roi (111) les graines contiennent 37,2 p. 100 d'huile, 9,2 p. 100 d'une oléo-résine et une substance, la *psoraline* $C_{11}H_6O_3$.

Psoralea glandulosa L. Le Docteur Daruty, à l'île Maurice, l'a trouvée active contre la lèpre ; elle renfermerait de la *psoraline* (144 : XII) (127).

Pterocarpus angolensis D.C. Cette espèce, qui fournit le santal rouge d'Afrique, est riche en tanin ; le suc, appliqué sur les lésions à leur début, empêcherait leur évolution vers la lèpre « authentique » (144 : XII).

Soja hispida Moench. Les esters éthyliques de l'huile de soja, essayés dans le traitement général de la lèpre, à Culion, par De Vera (136), ont donné des résultats favorables, mais ont été considérés comme nettement moins actifs que les esters de chaulmoogra. L'huile de soja a servi à falsifier l'huile de chaulmoogra (66).

Sophora occidentalis L. serait utilisée au Sénégal (70) (71).

30. - **Salicales**

Salicacées

Un ancien traitement de Louisiane consistait à donner à boire une décoction d'*écorce de saule* et à faire transpirer (3 *ter*).

31. - **Urticales**

Ulmacées

Ulmus campestris L. L'écorce intérieure de l'orme pyramidal est diaphorétique ; on l'a vantée dans la lèpre (Dioscoride). Lyson, un médecin anglais, dit en 1783 qu'il avait guéri des affections cutanées qui simulaient la lèpre avec l'écorce de jeunes rameaux d'orme récoltés au printemps (Cazin : 20 *ter*). Selon Alibert (2) les vertus de l'orme ont été « louées avec exagération ».

Moracées

Antiaris africana Engl. A Banfora le décocté d'écorce d'*Antiaris* et de *Calotropis procera* est donné en boissons et en bains contre la lèpre (65 *bis*).

Chlorophora excelsa Benth & Hook. L'écorce d'*iroko* fait partie de certains traitements de la lèpre (65 *bis*).

Dorstenia sinensis. Certains *Dorstenia* sont employés comme contre-poisons au Mexique sous le nom de « *contrayerva* » ou encore comme sudorifiques (91 *bis*). La racine de *D. sinensis* fait partie des trente-six remèdes chinois (120). Mais, en 1818 déjà, Alibert déclarait (2) : « On a loué avec exagération la saponaire, la salsepareille, la contrayerva... ».

Ficus bengalensis L. En Chine, « pour diagnostiquer la lèpre on donne aux malades suspects des décoctions de racine de *Banyan*. Après un délai de dix jours, si l'intéressé est lépreux, on voit apparaître sur son visage les traces caractéristiques de la maladie » (d'après le Docteur Toullec cité par Jeanson : 61).

Ficus capensis Thumb. Les différentes parties de cet arbre entrent dans la composition de remèdes complexes contre la lèpre (région de Kong) (65 *bis*).

Ficus Carica L. Au Maroc on fait absorber au malade un mélange de miel et de feuilles de figuier sèches et pulvérisées (87).

Ficus courtallensis (= *Covellia courtallensis* Miq.). L'écorce de cette espèce a été employée contre la lèpre aux Etablissements français des Indes (71 *bis*).

Ficus exasperata Vahl. En Afrique occidentale les feuilles de ce *Ficus* servent à mettre le derme à vif ; elles s'utilisent comme le papier de verre ; diverses préparations sont ensuite appliquées (65) (65 *bis*).

Ficus iteophylla Miq. sert à traiter la lèpre dans la région de Kaya (65 *bis*).

Ficus platyphylla Del. Au Soudan les Bozo emploient, par voies interne et externe, une macération aqueuse des écorces du tronc et des feuilles de ce *Ficus* (67).

Humulus Lupulus L. La *lupulone*, ou acide β-lupulinique, du houblon a suscité un certain intérêt vers 1950 à la suite des travaux pharmacologiques de Yin-Chang-Chin *et al.* (146) (147). Johansen et Erickson, après lui avoir attribué une certaine activité antilépreuse, ont ensuite renoncé à son emploi (62). Selon Gutmann (55), la lupulone est un principe allergique. Humulone et lupulone ont une activité antituberculeuse.

Treculia africana Desc. En Guinée l'écorce pilée de cette espèce est un remède antilépreux externe (100) (48) (144 : XV).

Urticacées

Urostigma cystopodium Fr. All. Selon Raybaud (108) cette espèce brésilienne serait à peu près dépourvue d'activité.

Urtica tuberosa. La racine d'*U. tuberosa* figure parmi les trente-six remèdes chinois (120).

Cannabinacées

Cannabis sativa L., var. *indica.* Un traitement chinois consiste à

faire absorber au malade un mélange d'*Hydnocarpus anthelmintica* et de *Cannabis indica* (3 p./1 p.) (Travers 131), ou encore, sous le nom de *Tai-fong-chee*, une préparation à base de chanvre indien, de *Taraktogenos Kurzii* et de *Tribulus terrestris*. Mais Rogers n'a obtenu aucun succès par ce traitement qui, de plus, se montre irritant pour l'estomac (66). Dom Sauton (120) ne cite pas ces espèces parmi les trente-six remèdes chinois (il est vrai qu'il n'en connaît que trente-deux !).

32. - **Célastrales**

Célastracées

Celastrus paniculatus Willd. Les graines de cette espèce, qui contiennent une huile fixe « à laquelle il n'a pas été accordé de propriétés chaulmoogriques » (144 : XV), sont utilisées contre la lèpre en Asie tropicale (28) (usage externe ou interne).

Evonymus japonicus. L'écorce de cette espèce fait partie des trente-six remèdes chinois (120).

33. - **Olacales**

Opiliacées et Olacacées

Laffitte a rapporté l'emploi, au Soudan, par les voies interne et externe, d'une espèce qui serait soit *Opilia celtidifolia* End., soit *Heisteria parvifolia* Smith. La préparation a une action violente sur le tube digestif (69).

Octoknemacées

Okoubaka Aubrevillei Pelleg. & Normand. L'*oukoubaka* a été signalé comme puissant remède antilépreux de Côte-d'Ivoire (65 *bis*).

34. - **Santalales**

Balanophoracées

Thonningia sanguinea Vahl. est associée à d'autres plantes dans certains traitements de Côte-d'Ivoire (65 *bis*).

35. - **Rhamnales**

Rhamnacées

Karwinskia latifolia. Cette plante antilépreuse mexicaine a été étudiée du point de vue chimique par Roca (110) et du point de vue pharmacologique par Lille (76).

Zizyphus jujuba Lam. La racine de jujubier fait partie de certains traitements antilépreux (65 *bis*).

36. - **Rutales**

Rutacées

Æglopsis Chevalieri Swingle est, selon Laffitte, un arbre à lèpre de Ziguinchor (Casamance) (70).

Citrus Aurantium Bergamia (Risso) Poiteau. L'essence de bergamote a montré une action inhibitrice sur la croissance de certains bacilles A.R. (121).

Fagara angolensis Engl. La poudre de racines de *F. angolensis* sert

à préparer une pâte qui est appliquée sur les macules lépreuses (Côte-d'Ivoire) (65 *bis*).

Fagara macrophylla Engl.,
Fagara xanthoxyloides Lam. Ces deux espèces sont employées en traitement général en Afrique occidentale (écorces, tiges et racines pour *F. macrophylla*) (65). Laffitte (70) a rapporté l'usage des écorces de *F. xanthoxyloides*, à Kolokani (Soudan) ; l'étude chimique de cette espèce a été entreprise par Paris et Mme Moyse-Mignon (92 *bis*).

Simarubacées

Brucea sumatrana Roxb. D'après Cortesi, en Erythrée et en Abyssinie, les jeunes rameaux et les feuilles desséchées et pulvérisées de *B. sumatrana* sont transformés en une pâte destinée à guérir certaines maladies cutanées, y compris la lèpre (144 : XIV).

Burseracées

Boswellia Dalzielii Hutch. fait partie d'un remède antilépreux de Haute-Volta (65 *bis*).

Bursera leptophlœos Mart. L'huile des graines de cette espèce brésilienne aurait une activité contre la glycosurie (?) du lépreux (Raybaud : 108).

Commiphora Roxburghiana Engl. La plante résineuse, d'origine indienne, a été employée pour traiter les plaies lépreuses (144 : XIV). Boerhaave a rapporté aussi l'utilisation de la *teinture de myrrhe*, en usage externe (2).

Icica Aracouchini (Baill.) Aubl. La résine de cette espèce américaine s'emploie, en applications, contre la lèpre. Au Brésil, on la nomme « Baume Acouchi » (144 : XV).

37. - **Méliales**

Méliacées

Carapa guianensis Aublet. L'huile de *Carapa* est, selon une croyance populaire guyanaise, considérée comme antilépreuse. Expérimentée par Tisseuil (129) en injections intradermiques, elles n'a montré aucune action locale sur les taches tuberculoïdes.
Carapa procera D.C. J. Caiment-Le Blond (20 *bis*) a rapporté l'emploi de cette espèce africaine en décoction. Selon Kerharo et Bouquet (65 *bis*), la sève de *C. procera*, additionnée de plantes carbonisées, est utilisée contre la lèpre en applications locales.

Melia Azadirachta L. (= *Azadirachta indica* Juss.). L'huile de *Margosa* ou huile de *Neem*, attribuée parfois à l'espèce suivante *Melia Azedarach* L. (91 *bis*), a été souvent prescrite aux Indes (144 : XIII) (46) (80) (86 *bis*) et dans le Nord Viet-nam (41), seule ou associée à l'huile de chaulmoogra.

La composition chimique de l'huile a été déterminée par plusieurs auteurs, dont Chatterjee et Sen (144 : XIII) (22) : elle contiendrait un *acide margosique* qui a été préconisé contre la lèpre, généralement sous forme sodique ou potassique. On s'est servi aussi du suc de saignée et de

l'écorce des racines. Cette espèce contiendrait encore un alcaloïde qui, isolé par plusieurs chimistes, a été dénommé *margosine*, *azaderine*, ou *paraïsine* (144 : XIII) (41).

Un exemplaire de *M. Azadirachta* ombrageait la plantation d'*Hydnocarpus Wightiana* ensemencée à Pondichéry en 1920.

Melia Azedarach L. (= *Melia composita* Willd.). Cette espèce d'origine himalayenne, nommée « Lilas de Perse », a été introduite dans toutes régions tropicales. Les feuilles, les fleurs, les écorces des tiges et des racines, appliquées sur les lésions lépreuses, ont été considérées comme un succédané du chaulmoogra (144 : XIII).

Pseudocedrela Kotschyi Harms. entre dans certaines thérapeutiques antilépreuses africaines (65 *bis*).

Trichilia emetica Vahl. En Afrique orientale portugaise, un remède antilépreux à base de *T. emetica* (huile des graines) et de poudre de *Cyathula spathulifolia* Lopr. est employé en onguent ; le traitement est complété par l'absorption d'un décocté de feuilles de *Bridelia Schlechteri* Hutch. (144 : XV). Les tiges et les écorces de cette espèce servent aussi à traiter la lèpre en Afrique occidentale (65).

La plante a une action éméto-cathartique (E. Perrot). M. Paris et M^lle^ Mignon ont retiré des feuilles de *T. emetica* un principe amer analogue au caïl-cédrin.

38. - **Sapindales**

Sapindacées

Paullinia pinnata L. Au début du XIX^e^ siècle Alibert (2) rapportait l'utilisation, par Schilling, d'un *Paullinia* en décoction. *P. pinnata* est une espèce africaine employée contre la lèpre en traitement général (65).

Anacardiacées

Anacardium occidentale L. Le *baume de cajou* (Kaju en hindi, selon Aggarwal [1]), retiré de la pulpe du fruit d'*A. occidentale*, a servi au traitement, entre autres, de certaines maladies de peau (135). Son action caustique et vésicante a été mise à profit dans la thérapeutique externe de la lèpre aux Indes (5) (144 : XIV) (97) (3), à la Guadeloupe (18), en Nouvelle-Calédonie (104), au Brésil (121) (85). Jeanselme reprochait au baume de cajou de provoquer souvent une dermite.

Le baume de cajou est siccatif et a surtout des applications industrielles. Il contient du *cardol* ou pentadécadiényl-résorcinol (1) et de l'*acide anacardique*, dérivé de l'acide salicylique, de formule : $C_6H_3 \begin{cases} C_{15}H_{27} \\ COOH. \\ OH \end{cases}$

Ces principes sont toxiques et c'est leur action vésicante qui a été recherchée dans le traitement externe de la lèpre. L'huile de cajou a, en outre, des propriétés antibiotiques. Elle a une activité inhibitrice sur la croissance de certains bacilles A.R. (121) ; Lespagnol, Sevin et Beerens (74), recherchant l'action des substances analogues aux acides salicylique, phénylacétique et anisique, ont montré que l'acide anacardique présentait des propriétés tuberculostatiques ; il est possible que l'acide anacardique ait une activité analogue sur le bacille de Hansen (Pharmacien-Commandant Busson).

Cyrtocarpa procera H.B.K. Au Mexique les amandes de *C. procera* sont employées par voie digestive (124).

Lannea Barteri Engl. et *Lannea velutina* Oliv. Les écorces de ces deux espèces africaines sont employées dans le traitement local des macules lépreuses (65 *bis*).

Rhus toxicodendron L. L'alcoolature, qui contient des substances irritantes du type *cardol*, est considérée au Mexique comme efficace (124).

Semecarpus albescens Kurz. Le suc du fruit de cette plante asiatique, vésicant, est mélangé à des huiles ou à du beurre fondu, pour l'usage interne (144 : XIV).

Semecarpus anacardium L.F. (= *Anacardium orientale* Auct.). L'huile vésicante du péricarpe des fruits, qui contient du *cardol*, est un remède antilépreux externe des Indes, de l'île Maurice et d'Australie (144 : XIV) (127).

Spondias Monbin L., associée à *Vitex Ceinkowskii* et à *Terminalia avicenoides*, sert à traiter la lèpre en Afrique occidentale (65 *bis*).

Connaracées

Agelaea sp. Une liane de ce genre laisse exsuder un liquide clair qui sert à laver les lépromes (Côte-d'Ivoire) (65 *bis*).

Cnestis ferruginea D.C. Les écorces de cette espèce servent au traitement général de la lèpre en Afrique occidentale (65).

39. - Ombelliflorales

Alangiacées

Alangium decapetalum Lam. Dans l'Inde, on administre la racine contre la lèpre sous forme de cataplasmes (144 : XIV).

Alangium Lamarckii Thw. Les feuilles, les fruits, l'écorce, la racine de cette espèce servent à préparer des remèdes. L'écorce, déjà mentionnée dans les travaux sanscrits, a eu en Inde une grande réputation comme drogue antilépreuse. L'écorce des racines est oléagineuse et contiendrait un alcaloïde, l'*alangine*. La plante exerce une action élective sur le parasympathique (144 : XIV).

Araliacées

Cussonia djalonensis A. Chev. Pendant la saison sèche les rameaux terminaux de *C. djalonensis*, dénudés, ont l'apparence de moignons dressés vers le ciel. Les tiges, les écorces servent en Afrique occidentale à traiter la lèpre (65) (65 *bis*).

Cussonia longissima Hutch. & Dalziel est employée en lotions, au Soudan (tiges) (69).

Ombellifères

Angelica inaequalis Max.,

Angelica sylvestris L. Les racines de ces deux espèces font partie des trente-six remèdes antilépreux chinois (120). La médecine chinoise préconise aussi les racines d'âche des marais et celles d'une espèce de livèche (120).

Athrilal ptychotis. Cette plante odorante, riche en thymol, a été signalée à Bougie comme spécifique de la lèpre, au XIII[e] siècle, par EL MALAKY DE MALAGO (86).

Carum ammoides. Les graines de *C. ammoides,* qui contiennent du thymol, ont été conseillées en Afrique du Nord (48).

Conium maculatum L. L'extrait de ciguë a été employé autrefois (2).

Hydrocotyle asiatica L. (= *Centella asiatica* [L.] URBAN) (nom populaire : *Bevilaqua*), et *espèces voisines.*

Ces plantes des Indes, de Madagascar, existent aussi en Afrique occidentale (HUTCHINSON).

« It has long been a popular remedy, in India, for leprosy and syphilis » (91 *bis*). L'histoire d'*Hydrocotyle asiatica* est, en effet, très ancienne : d'après GIBOIN (46) cette Ombellifère était un adjuvant de *tuvaraka* (*Hydnocarpus Wightiana*) dans la médecine ayurvédique. En 1852, à l'île Maurice, le Docteur BOILEAU en préconise l'emploi (9 *bis*) et, en 1854, LÉPINE, pharmacien de la Marine, étudie la plante à Pondichéry ; il en extrait une « huile épaisse jaune pâle, de saveur amère » qu'il nomme *vellarine,* d'après la dénomination vernaculaire de la plante (73 *bis*). Les préparations de LÉPINE sont expérimentées aux Indes par POUPEAU (18) (25) ; les médecins anglais reconnaissent à l'extrait une action puissante sur la cicatrisation des ulcères. De 1857 à 1862 des essais sont entrepris chez des lépreux de la Guadeloupe ; WALTHER, MOUFFLET, AZE, BRASSAC (18) reconnaissent à la drogue une activité : sur douze malades traités, quatre seront considérés comme guéris (il y aura des récidives), et sept jugés très améliorés. BRASSAC explique le peu d'enthousiasme, rencontré chez certains médecins, par l'altération de la drogue (18) (109) : il est nécessaire que la poudre soit fraîche. Trois formes médicamenteuses sont utilisées en 1887 : la racine en décoction (25 à 30 g par litre), la poudre de racine (10 à 20 g) et l'extrait (0,50 à 2 g). *H. asiatica* est incrite au Codex de 1884 (15) ; cette espèce est officinale en Espagne, au Venezuela, au Mexique (143).

WARING considère que cette plante est utile pour traiter la lèpre anesthésique ; EWALD, HUBERT, puis CHATTERJEE (*1934*) confirment son activité. Une note de G. MADAUS sur *H. asiatica* est lue par le Pharmacien-Général BLOCH, le 21 juin 1939, au cours d'une séance de la Commission Consultative de la Lèpre : d'après CHATTERJEE, la drogue provoque une accélération de la circulation capillaire avec sensation de chaleur forte, insupportable et, après huit jours (?), l'appétit s'améliore, la peau se ramollit, les nodules disparaissent, la peau recouvre la faculté de transpirer (XXVII *f*). A Madagascar, GRIMES reprend l'essai d'un *Hydrocotyle,* qui pousse abondamment dans l'île, absorbé surtout sous forme d'*intrait,* par voie buccale (52) (53). Cet auteur note une action remarquable sur les lépromes, sur les lésions oculaires, avec toutefois des risques d'agranulocytose. Les examens histopathologiques montrent une activité intéressante (103 *bis*).

En 1940, BONTEMS (15) isole de la plante un hétéroside, l'*asiaticoside.* L'étude de la composition de la plante est reprise par DEVANNE et RAZAFIMAHERY (32). Les recherches chimiques faites sur l'asiaticoside par FREREJACQUE (43), BOITEAU, BUZAS, LEDERER et J. POLONSKY (10) (11) (101)

(72) (16) ont montré que cet hétéroside était formé de rhamnose, de glucose et d'un acide triterpénique pentacyclique, l'*acide asiatique*.

La thèse de Rakotoarivelo (105) relate les principaux essais thérapeutiques (53) (8) entrepris en injectant l'asiaticoside par les voies intramusculaire, intraveineuse et intradermique (méthode de Tisseuil). L'hétéroside est insoluble dans l'eau ; Boiteau (XXVII *f*), puis Philibert (98 *bis*) le solubilisent sous forme d'*oxyasiaticoside* (dérivé glycuronique obtenu par oxydation) ; Philibert prépare une forme injectable dosée à 10 p. 100 d'asiaticoside (98 *ter*). Les premiers essais d'activité antituberculeuse, *in vitro* et *in vivo*, sont négatifs (3 *bis*).

D'après Grimes, l'activité de la plante n'est pas due à la *vellarine* de Lépine, qui est toxique et provoque des gastro-entérites et des hématuries (XXVII *f*), de même que les résines extraites de la drogue ; l'activité antilépreuse serait due à l'asiaticoside. Pour Ratsimamanga *et al.* (12) l'asiaticoside et l'oxyasiaticoside posséderaient une certaine activité tuberculostatique *in vitro* et, surtout, un pouvoir cicatrisant dû à des effets généraux sur le système réticulo-endothélial (13). Les résultats très favorables obtenus dans le traitement de certaines formes de lupus par l'oxyasiaticoside intramusculaire (14), et les effets cicatrisants observés au cours du traitement de la lèpre en conjonction avec les sulfones (53 *bis*) doivent être attribués, selon Ratsimamanga, à cette action non spécifique sur le S.R.E. Les résultats les plus intéressants paraissent avoir été obtenus dans le traitement des kératites interstitielles d'origine hansénienne (Buu-Hoï : 20). La médecine homéopathique emploie, elle aussi, la drogue, à la dilution 3 (XXVII *f*).

Actuellement l'asiaticoside est prescrit dans le traitement des plaies rebelles, des ulcères variqueux, des plaies eczémateuses (poudrage, pommades), du lupus érythémateux. Boely et Ratsimamanga (9) ont préconisé récemment, pour le traitement des ulcères de jambe, l'extrait de *Centella Madagascariensis*, variété *loviantsahona* (*Madecassol* Laroche-Navarron). En injections intramusculaires cet extrait serait actif dans le traitement des ulcères trophiques du lépreux (71 *ter*) (71 *quater*).

Lythgoe et Trippet (78) ont isolé de certaines variétés de *Centella* cingalaises des substances dont la plus intéressante paraît être le *centelloside*, ester polyosique de l'*acide centellique*, qui, semble-t-il, n'a pas encore reçu d'application thérapeutique. Récemment Mink (82) (83) a séparé par chromatographie plusieurs saponines hémolytiques extraites d'*Hydrocotyle vulgaris*.

H. asiatica a été parfois associée à un *Calotropis* (143) ; on lui a attribué aussi des propriétés diurétiques (46) (71 *bis*). On l'a classée dans le groupe des stimulants généraux et dans celui des narcotiques et stupéfiants, et, dit Reveil en 1864, elle cause des étourdissements (109). A fortes doses, *Hydrocotyle* provoque des douleurs ovariennes et irrite les voies urinaires (XXVII *f*). A la Réunion la drogue était considérée comme antisyphilitique (71 *bis*), à la Nouvelle-Calédonie et en Malaisie comme antilépreuse (104) (143). Trousseau la conseillait contre les eczémas (133). Lanessan écrivait déjà en 1886 : « Aux Indes, on la préconise contre la lèpre, mais son action curative est loin d'être prouvée ».

Somme toute, l'activité antilépreuse de l'asiaticoside et d'*Hydrocotyle*

asiatica ne paraît pas démontrée avec certitude et l'engouement des léprologues qui ont essayé ce remède fut, dans l'ensemble, de courte durée.

Cavalier, pharmacien de la Marine, a fait au siècle dernier une étude sur un *Hydrocotyle* de la Guadeloupe qui, semble-t-il, n'a pas été expérimenté en thérapeutique (18) ; il s'agit peut-être de *H. umbellata* L. des Antilles, ou encore de l'espèce suivante :

Hydrocotyle Bonplandi A. Rich. de Colombie, que Cortes considérait comme antilépreuse (143).

Œnanthe crocata L. et
Sium latifolium L. : « Un individu attaqué de lèpre, à qui on avait conseillé le suc de berle (*Sium latifolium* L.), prit celui d'œnanthe et eut des accidents violents ; il persista et il guérit, quoique sa maladie eût résisté à tous les autres moyens mis en usage contre elle » (Cazin : 20 *ter*).

b) METACHLAMYDEES

1. - Ericales

Ericacées

Ledum palustre L. a été employé autrefois, mais « loué avec exagération » (Alibert : 2).

2. - Ebénales

Ebénacées

Diospyros kekemi Aubrev. et Pellegr. Le décocté des tiges feuillées, en boisson, sert à traiter la lèpre en Côte-d'Ivoire (65 *bis*).

Diospyros mespiliformis Hochst. En Nigeria une décoction de feuilles et d'écorce de *D. mespiliformis*, à laquelle sont associés le blé de Guinée, l'écorce et le fruit du tamarin, sert au traitement de la lèpre (144 : XIV). En Haute-Volta le décocté d'écorces du tronçon des tiges sert à préparer des boissons et des bains (64). Cette espèce a des propriétés antimicrobiennes ; elle contient une quinone, la *plumbagine*, et une saponine (93).

Diospyros monbuttensis Gürke. L'écorce lisse et rougeâtre de cette espèce, mélangée à *Cassia occidentalis* et à *Lippia adoensis*, sert à préparer des boissons et des bains, contre la lèpre (Haute-Volta) (64).

Diospyros tricolor Hiern. Cette plante d'Afrique tropicale est signalée comme antilépreux externe (surtout les écorces de tiges). Elle contient une quinone, la *diosquinone*, douée d'activité antibiotique (94).

Diospyros xanthochlamys Gürke. L'application de pulpe fraîche d'écorce sur les plaies scarifiées est en usage chez les Guérés de la région de Sassandra (64). Cette espèce contient de la *plumbagine*, qui a une activité inhibitrice sur la croissance du staphylocoque, du streptocoque, du bacille diphtérique (93).

Ces différents *Diospyros*, en applications externes, ont une action vésicante (20 *bis*). R. Paris et L. Prista ont encore isolé de la plumbagine à partir d'espèces voisines, *D. hebecarpa* et *D. maritima ;* ces deux *Diospyros* ne paraissent pas considérés comme antilépreux.

Sapotacées

Butyrospermum Parkii Kotschy. L'écorce pilée du karité serait

employée en Guinée, selon POBEGUIN (100) (142). Les essais de traitement de la lèpre par le beurre de karité, sous forme d'esters éthyliques totaux, ont été négatifs (XXVII *a*).

Lucuma glycophœa MART. Le latex de cette espèce brésilienne serait efficace en applications externes ; mais le traitement est douloureux (108).

3. - **Loganiales**

LOGANIACÉES

Anthocleista nobilis G. DON. Les écorces de cette espèce africaine sont utilisées en traitement général (65).

Gelsemium elegans BENTH. La racine de cette espèce toxique est employée en Chine, par voie interne (28).

Strychnos Gaultheriana PIERRE, ou plutôt *Strychnos Gauthierana* PIERRE, selon De WILDEMAN (espèce dédiée à Mgr GAUTHIER) (= *Hoang-Nan*).

La poussière rouge qui recouvre l'écorce de *Hoang-Nan* est mêlée à l'alun, au réalgar et au vinaigre ; la préparation est absorbée, au Tonkin, sous forme de pilules (75) (99) (120). Cette drogue, qui contient principalement de la brucine (F. WURTZ), était employée par le Père DAMIEN, à Kalaupapa, sur les formes anesthésiques (143 : III). D'après BRASSAC (18) le *Hoang-Nan* agirait bien au début du traitement, pour réveiller la sensibilité, mais causerait parfois du trismus. La strychnine, avec ou sans arsenic, a une action analogue.

Strychnos Nux vomica L. Au Cambodge les ulcères lépreux sont recouverts de pansements à base d'écorce de cette espèce (81).

OLÉACÉES

Forsythia suspensa VAHL. Un des trente-six remèdes chinois est fait des capsules de cette espèce (120).

Olea europœa L. A titre expérimental, De VERA (136) a comparé aux dérivés du chaulmoogra l'huile d'olive en injections intramusculaires ; les résultats thérapeutiques étaient médiocres.

4. - **Apocynales**

APOCYNACÉES

Apocynum juventas LOUREIRO. Dom SAUTON a rapporté l'usage, en Chine, des racines et des feuilles de cette espèce (120).

Aspidosperma polyneuron MUELL. ARG. L. et C. FLORIANI ont préconisé l'emploi des alcaloïdes totaux d'*A. polyneuron* en injections intramusculaires (traitement général) et en collyres (traitement local des manifestations oculaires). Selon ces auteurs la solution d'alcaloïdes à 2,5 p. 100 donnait de très bons résultats (38) (39). Le Docteur CARLOS notait que l'*Aspidosperma* avait une action nette contre la lèpre (144 : XIII) ; on lui associait parfois une solution huileuse de pigments de *Bixa orellana*.

Aspidosperma Quirandy sert, au Paraguay, à traiter les ulcères, en applications locales (poudre) (39).

Conopharingia durissima STAPF. L'écorce du tronc de cette espèce est employée en Afrique occidentale dans le traitement des plaies lépreuses (65 *bis*).

Hancornia minor est utilisé au Brésil en traitement interne (108).

Landolphia senegalensis Kotschy & Peyr. entre dans diverses médications antilépreuses africaines (65 *bis*).

Nerium odorum Sol. L'huile préparée avec les racines de cette espèce asiatique est un remède contre les maladies cutanées à « symptômes analogues à ceux de la lèpre » (144 : XIII).

Picralima Elliotii Stapf. Dans l'ouest africain, les écorces de la racine de *P. Elliotii* sont appliquées sur les plaies lépreuses (65 *bis*).

Rauwolfia vomitoria Afz. Les écorces, tiges et racines de cette espèce africaine sont utilisées dans le traitement général de la lèpre (65). L'administration *per os* de la racine de *R. vomitoria* est une des prescriptions les plus fréquentes des guérisseurs (65 *bis*). L'usage de cette plante émétique et riche en réserpine a été confirmé en 1954, à la Station de Recherche Agronomique de Bingerville.

Strophantus hispidus A. P. D.C. serait, d'après Oberdoerffer, actif contre la lèpre ; les Ibos de Nigeria se serviraient des racines et des jeunes écorces, laxatives et stimulantes (143 : IV).

Asclépiadacées

Calotropis gigantea R. BR. (= *Asclepias gigantea* Willd.). Cette espèce, signalée par Daruty en 1886 comme drogue antilépreuse de l'île Maurice (25), et ensuite par Corre, sert pour le même usage aux Indes (51 *bis*) (91 *bis*), à Ceylan (46), au Nord Viet-nam (41), et aussi en Guinée (100) (144 : XIV). C'est une plante à latex, très toxique, émétocathartique. Les écorces et les racines, le latex corrosif s'emploient par voie interne ou en applications externes.

Calotropis procera Dryand (= *Asclepias procera* L.). Comme pour l'espèce précédente, son emploi a été signalé aux Indes (3), en Indochine (28), et surtout en Afrique occidentale, au Sénégal en particulier (71) (132) (65) (144 : XIV). Selon les lieux, on utilise l'écorce, les tiges, la racine ou les feuilles ; la thérapeutique est interne ou externe. Chez les Bambara le lépreux absorbe une macération émétique faite de feuilles de *C. procera* et d'un charognard (Laffitte : 70) ; les feuilles servent encore à faire des compresses pour maintenir la poudre de *N'diatj* (Laffitte). Cette plante est parfois associée à *Antiaris africana* ou à *Cochlospermum tinctorium* (65 *bis*). Le latex, corrosif, est voisin de celui de l'espèce précédente. Plusieurs glucosides ont été isolés de cette espèce : *calotropine* (cardiotonique), *uscharine*, *calotoxine* (91 *bis*).

5. - Rubiales

Rubiacées

Borreria sp. G.F.W. Meyer fait partie d'un traitement externe au Dahomey (70). L'espèce utilisée serait *B. verticillata* (65 *bis*).

Corynanthe pachyceras K. Schum. entre dans certains remèdes africains (décocté d'écorces) (65 *bis*).

Crucianella angustifolia L. Cette espèce est indiquée parmi les trente-six remèdes chinois (120).

Feretia canthioides Hiern. La décoction des racines de cette espèce africaine fait partie de certains traitements complexes de la lèpre (65 *bis*).

Gardenia erubescens Stapf. & Huych sert, en pays Dagari, à enduire le phacochère « pour qu'il ne transmette pas la lèpre » (65).

Gardenia grandiflora Lour. Les graines de ce *Gardenia* font partie des trente-six remèdes chinois (120).

Gardenia Jovis tonantis Hiern. En Afrique occidentale la plante carbonisée est appliquée sur les plaies mises à vif (65).

Gardenia Rothmannia,

Gardenia Thunbergia Hiern. (= *Gardenia ternifolia* Schum. & Thonn.). Les racines de ces deux espèces africaines sont considérées comme antilépreuses ; elles contiennent un tanin, mais aussi (ainsi d'ailleurs que *G. grandiflora*), de la *crocine* (48).

Mitracarpum verticillatum Vatke est cité par Trochain comme antilépreux d'Afrique occidentale (tiges et feuilles), en usage interne et externe (132) (42).

Mitragyna inermis O. Kuntze (= *Mitragyna africana* Korth.),

Mitragyna stipulosa Kuntze. Ces espèces à alcaloïdes (mitrinermine, mitraphylline) sont citées par Laffitte (70), par Githens (48). Un médicament externe de Casamance est préparé par macération de l'écorce de la tige de *M. stipulosa* en présence d'un morceau de fer. *M. inermis* est recherché pour ses feuilles.

Morinda geminata D.C. est cité par J. Caiment-Le Blond (20 *bis*).

Morinda lucida Benth. En Afrique occidentale l'écorce de cette espèce est employée en traitement général (65).

Mussaenda arcuata Poir. Au Soudan, les feuilles bouillies de *M. arcuata* sont appliquées sur les ulcères lépreux (122 *bis*).

Oldenlandia sp. L. Une *Rubiacée* de ce genre serait utilisée en Casamance (61).

Randia malleifera Benth & Hook. Selon Laffitte (70), cette espèce sert à *masquer* la lèpre, en Afrique, car la pulpe des fruits, appliquée sur les zones dépigmentées, parvient à les recolorer.

Rubia tinctorum L. La garance a été essayée dans la thérapeutique de la lèpre (LXXXVI *c*).

Sarcocephalus esculentus Afz. entre dans plusieurs traitements de la lèpre (65 *bis*).

Uragoga Ipecacuanha Baillon. L'émétine a été employée comme auxiliaire du traitement chaulmoogrique (45).

6. - **Astérales**

Dipsacées

Scabiosa arvensis L. L'infusion de scabieuse a été prescrite autrefois contre la lèpre (Cazin : 20 *ter*).

Composées

Ageratum conysoides L. A Madagascar les feuilles et tiges de cette espèce sont utilisées en lotions (127).

Artemisia Abrotanum L. Une expérimentation a été faite au Congo par Degotte (31) qui a étudié, chez deux mille trois cent vingt-huit malades, l'activité de l'*essence de citronnelle* injectable (en solution dans l'huile de coton). Parmi ces lépreux, trois sur quatre sont demeurés stationnaires après traitement, les autres étant, dans l'ensemble, considérés comme améliorés. L'auteur a conclu à une activité voisine de celle du chaulmoogra.

L'essence de citronnelle est composée en grande partie de *citronellal*, de *géraniol*, de *citronellol*, de *citral*, molécules terpéniques acycliques ramifiées du type $\begin{matrix}CH_3\\ \diagdown\!\!\diagup\\ CH_3\end{matrix}\!\!>C = CH - (CH_2)_2 - R$. Buu-Hoï (20) pense qu'il y aurait intérêt à poursuivre l'étude pharmacologique des composés terpénoïdes, et particulièrement de ceux qui dérivent de l'essence de citronnelle.

Coreopsis leucorrhiza. Parmi les trente-six remèdes de Chine, Dom Sauton cite la racine de cette espèce (120).

Eclipta erecta L. serait une espèce antilépreuse malaise (127).

Gynura pseudo-China D.C. Giboin (46) relate l'emploi des racines de cette espèce cingalaise.

Microglossa volubilis D.C. est un médicament externe de la lèpre qui « brûle sur la peau » (65 *bis*).

Saussurea lappa (cf. : *Costus speciosus*, Zingibéracées).

Senecio Kleinia des Indes et des îles Canaries serait le seul *Senecio* utilisé contre la lèpre (143).

Synedrella nodiflora Gaertn. sert, en frictions locales, à soigner la lèpre léonine (Côte-d'Ivoire) (65 *bis*).

7. - Gentianales

Gentianacées

Menyanthes trifoliata L. Le trèfle d'eau a été « loué avec exagération » (Alibert : 2).

8. - Primulales

Primulacées

Anagallis aphylla M.B.,
Anagallis arvensis L. Ces deux espèces tropicales sont considérées comme antilépreuses (144 : XV).

Plumbaginacées

Plumbago europaea L. De Wildeman (144 : XIII) a cité cette espèce européenne dont les feuilles, appliquées sur la peau, donnent naissance à des ulcérations d'apparence lépreuse ; les mendiants l'employaient autrefois pour inciter les passants à la pitié.
Plumbago rosea L. Chez les Ibos de Nigeria le bois de la racine de *P. rosea*, mélangé au *gombo*, est appliqué sur les lésions (23). Cette espèce est également réputée antilépreuse dans le sud de l'Inde, où la racine

est employée sous forme de pâte vésicante, ainsi qu'en Indonésie (71 *bis*) (144 : XIII). En Malaisie les racines et les feuilles sont contusées avec de l'huile. *P. rosea* est considérée parfois comme une variété de *P. zeylanica* (23).

Plumbago zeylanica L. est employé le plus souvent par voie externe (Nigeria, Malaisie, Côte-d'Ivoire, Haute-Volta : 65 *bis*), mais aussi, parfois associé à *Eleusine coracana*, par voie interne (Casamance, Afrique du Sud).

P. zeylanica et *P. rosea* sont caustiques, vésicants et contiennent de la *plumbagine* (23) (70) (61) (144 : XIII).

9. - **Borraginales**

BORRAGINACÉES

Alkanna tinctoria TAUSCH. L'orcanette macérée dans le vinaigre aurait été préconisée par DIOSCORIDE (26).

Cordia ovalis, selon GITHENS, est utilisée dans l'est africain (écorce) (48).

Echium sp. Sous le nom hindu de *guzoban*, la plante entière est employée comme « tonique altérant » contre la lèpre (71 *bis*).

10. - **Solanales**

SOLANACÉES

Capsicum annuum L. Les feuilles de piment ont été préconisées en applications sur les lésions lépreuses (144 : IX).

Hyoscyamus niger L. Les feuilles et les graines de la *jusquiame noire* passent, sur la côte de Malabar, pour un remède spécifique de la lèpre (71 *bis*).

Schwenkia americana L. est réputé antilépreux en Côte-d'Ivoire (65 *bis*).

Solanum anomalum THONN.,
Solanum indicum NEES. Les fruits de ces deux plantes d'Afrique occidentale servent au traitement général, en boissons et en lavements (65).
Solanum Dulcamara L. « a été louée avec exagération » selon ALIBERT (2).

CONVOLVULACÉES

Cuscuta racemosa MART. On en fait, au Brésil, des emplâtres et des pommades qui sont appliqués sur les nodules et ulcérations (108).

11. - **Personales**

SCROPHULARIACÉES

Striga hermonthica. En Afrique centrale la racine est utilisée sur les ulcères lépreux (48).
Striga senegalensis BENTH. En Afrique, la plante séchée, pulvérisée avec l'écorce d'*Acacia arabica*, est appliquée sur les ulcères lépreux (144 : XV) et sert à préparer un onguent ; la décoction de racines est administrée *per os* (144 : XV) (48).

BIGNONIACÉES

Newbouldia laevis SEEM. Selon les renseignements recueillis par M. BARDIN, Directeur de la Station Expérimentale de Man (Côte-d'Ivoire), *N. laevis* se trouve dans la plupart des villages de la région, employé pour la fabrication des palissades, mais aussi comme remède ; d'après SCHNELL, cette espèce serait considérée comme antilépreuse, la partie utile étant peut-être la racine, ou l'écorce.

Spathodea campanulata BEAUV. est un remède antilépreux de l'ouest africain (feuilles et écorces) (48).

PEDALIACÉES

Sesamum indicum L. En Afrique occidentale la plante carbonisée est appliquée sur le derme mis à nu (65). La *sésamine* a d'ailleurs des propriétés tuberculostatiques (MASCRÉ : 79 *bis*).

12. - Lamiales

VERBÉNACÉES

Avicenna officinalis L. Ce palétuvier blanc a été parfois confondu avec le manglier rouge ; en Nouvelle-Calédonie c'est l'écorce « diurétique et vomitive » qui est utilisée (104) (54). L'espèce est employée aussi en Guyane, à la Guadeloupe. Autrefois BOCQUILLON en avait fait l'expérimentation et déclarait : « C'est le meilleur remède pour combattre la lèpre » (28).

Lippia adoensis HOCHST. est employée en boissons et en bains, associée à *Diospyros monbuttensis* et à *Cassia occidentalis* (65).

Vitex Cienkowskii KOTSCHY & PEYR. Les écorces de cette espèce entrent dans la composition de différents remèdes contre la lèpre (65 *bis*).

Vitex cuneata fait partie d'un traitement antilépreux dahoméen (graines) (70).

Vitex trifolia L. Les fruits de ce *Vitex* sont cités parmi les trente-six remèdes antilépreux chinois (120).

LABIACÉES

Leonotis Leonurus R.BR. En décoction, cette plante est un vieux remède hottentot contre la lèpre ; elle aurait une action narcotique (144 : XV).

Origanum syriacum. Un des trente-six remèdes de Dom SAUTON est constitué par les fleurs, tiges et feuilles d'*O. syriacum* (120). L'essence d'origan rouge a, en outre, des propriétés antifongiques

Sideritis ochrolenca De NOÉ a une certaine réputation au Maroc, dans la steppe de Guercif (122).

Tetradenia fruticulosa. Les Malgaches utilisent les racines et les feuilles de *T. fruticulosa* en lotions et en potions (127).

C. — ANGIOSPERMES MONOCOTYLEDONES

a) CALYCIFERES

Zingibérales

ZINGIBÉRACÉES

Alpinia Galanga SWARTZ. L'huile essentielle distillée d'*Alpinia* a une action spécifique *in vitro* sur Mycobacterium tuberculosis (24 *bis*).

Costus speciosus Smith. Le terme sanscrit *kushta* désigne la lèpre et les maladies de la peau, mais aussi cette espèce ; V. Henry a supposé qu'il y avait eu passage de kushta-plante à kushta-maladie (68) (60). Toutefois Prasad (103) désigne du nom de *Costus* une Composée, *Saussurea lappa*, exportée depuis le *Sind*, avant l'ère chrétienne.

Curcuma Zedoaria Rosc. « a été louée avec exagération », selon Alibert (2).

b) COROLLIFERES

1. - Liliales

Liliacées - Smilacacées

Au XV^e^ siècle Syouti prescrivait aux lépreux des pays arabes une pommade à base de farine de graines de rave et de jus d'*oignon* (86 *bis*).

Au début du XIX^e^ siècle la teinture d'*aloès* en applications a été préconisée par Boerhaave (2).

Mais c'est incontestablement le genre *Smilax* qui, dans la famille des *Smilacacées*, occupe la première place parmi les drogues dites antilépreuses.

Smilax sp. L. Une espèce de ce genre était autrefois employée à l'hôpital Saint-Louis pour la préparation du « sirop de salsepareille ». En 1818 Alibert écrivait que la réputation de ce sirop était ancienne, et ajoutait : « ... chaque médecin a sa recette... elle a été louée avec exagération... ».

En 1880 Nothnagel et Rossbach, sans en préciser l'espèce, signalent que la racine de salsepareille a été recommandée contre la lèpre (88).

Depuis quelques années les *Smilax* ont un regain d'actualité dans la thérapeutique de la lèpre ; encore y a-t-il eu parfois confusion entre des espèces voisines.

Smilax China L. Cette plante, qui figure dans la liste des trente-six remèdes de Dom Sauton (120), est probablement une très ancienne drogue antilépreuse chinoise. Les Portugais, qui commerçaient avec la Chine, l'ont introduite à Goa en 1535, et la médecine ayurvédique du XVI^e^ siècle en préconisait la racine pulvérisée, aux doses de 3 à 12 g avec du beurre et du sucre (46).

Smilax Japicanga Griseb. La littérature consultée ne contient aucun renseignement sur l'utilisation de cette espèce contre la lèpre.

Smilax ornata Hook (et non Lemaire : cf. 91 *bis*) (= *Smilax Regelii* Killip & Morton). Le Docteur Rollier, de Casablanca, a attiré l'attention des spécialistes sur un remède populaire marocain, la *salsepareille rouge*, connue encore sous les noms de *salsepareille* de la *Jamaïque* ou de *Costa-Rica* ou d'*Amérique Centrale*. D'après Secret (122) les racines de salsepareille rouge seraient importées des Indes ; des falsifications auraient parfois été rencontrées. Le remède est nommé *achba* en Afrique du Nord où il est réputé également comme antisyphilitique (86 *bis*) (87) ; par extension, *achba* signifie aussi l'iodure de potassium qui l'a remplacé (d'après Trabut, *in* 144 : XIII). L'identification des salsepareilles étant malaisée, il est probable que *Smilax ornata* ne soit pas la seule espèce utilisée.

Rollier et ses collaborateurs ont entrepris des essais, dans la thérapeutique de la lèpre, soit avec des décoctés de salsepareille rouge, soit encore avec des extraits aqueux (63) (112) (113) (114) (115) (116). Les résultats encourageants observés par ces auteurs ont conduit d'autres léprologues à poursuivre cette expérimentation. C'est ainsi qu'en 1956-1957, à Bamako, P. Laviron et P. Kerbastard (observations non publiées : cf. Annexe IX) ont traité dix malades par des comprimés titrant 0,24 g d'extrait aqueux de racine à 8 p. 100, à raison de dix comprimés par jour. Après six mois de traitement régulier, les résultats suivants furent notés :

lépromateux	2 améliorés +++
	1 amélioré ++
	1 amélioré +
	1 stationnaire
	1 aggravé
tuberculoïdes	2 améliorés ++
	1 aggravé
indifférencié	1 amélioré +++

L'analyse chimique des racines de *Smilax ornata* a révélé l'existence d'un saponoside différent de la sarsasaponine de *Smilax medica*, mais donnant par hydrolyse de la sarsasapogénine ($[\alpha]_D = -71°$) identique à la génine de *Smilax medica* (95). Ces racines contiennent aussi, en petites quantités, un pigment rougeâtre (115). Sannié a signalé la présence, dans *Smilax ornata*, d'une *smilagénine* (isosarsasapogénine $[\alpha]_D = -69°$).

Le saponoside de *Smilax ornata* n'a aucune action sur la croissance du bacille tuberculeux (115). Il n'est pas toxique aux doses utilisées dans le traitement de la lèpre.

Rollier pense que la salsepareille aurait une action sur le système réticulo-endothélial et remarque que son efficacité n'est pas constante ; aussi cet auteur conseille-t-il l'association *salsepareille - D.D.S.* qui permettrait d'obtenir, en six mois de traitement, environ quatre fois plus de négativations bactériologiques que la D.D.S. seule.

En Côte-d'Ivoire une pommade est préparée avec le suc des tiges feuillées d'un *Smilax* et de l'huile de palmiste ; on l'applique sur les tubercules lépreux frictionnés au préalable avec des feuilles de *Ficus exasperata* (65 *bis*).

Veratrum album L. On préparait autrefois, contre la lèpre, une digestion de racine d'ellébore blanc dans un vin spiritueux (20 *ter*).

Veratrum nigrum L. a été cité par Corre en 1887 (25).

2. - Arales

Aracées

Acorus Calamus L. L'huile essentielle distillée d'*A. Calamus* a une action spécifique *in vitro* sur la croissance de Mycobacterium tuberculosis (24 *bis*).

Colocasia antiquorum Schott. et *Xanthosoma atrovirens* furent accusées par Oberdoerffer et Gehr (89) de conditionner la transmission

et l'évolution de la lèpre ; ces auteurs expliquaient ceci par la présence d'une sapotoxine qui provoquerait une insuffisance cortico-surrénale.

Diffenbachia Seguine Schott. Cette espèce, caustique et vénéneuse, a été signalée parmi les plantes antilépreuses. Elle entrerait dans la composition d'un curare de Haut-Amazone (144 : XV).

Pothos scandens L. Un des trente-six remèdes chinois est constitué par les racines de cette espèce (120).

3. - **Amaryllidales**

Amaryllidacées

Clivia miniata Benth. En Afrique du Sud, d'après Githens, les racines de *C. miniata*, qui contiennent un alcaloïde, la *cliviine*, sont réputées antilépreuses (48).

Crinum giganteum Anders.,
Crinum scabrum Herb. Des bulbes de *Crinum*, notamment de l'espèce *scabrum*, ont été rapportés par le Docteur Wolansky. Ils seraient cultivés par les Congolais comme antilépreux. Ce seraient des drogues à alcaloïdes (*lycorine* dans *C. giganteum*) (61) (140) (142).

Cyrthanthus obliquus Ait. et
Haemanthus coccineus L. Selon Githens (48) les racines à alcaloïdes de ces deux espèces (*lycorine* dans *Cyrthanthus* et *haemanthine* dans *Haemanthus*) sont considérées comme antilépreuses en Afrique du Sud.

4. - **Palmales**

Palmiers

Cocos nucifera L. Le beurre de *coprah* était employé autrefois en frictions (18). De Vera, aux Philippines, a constaté l'inefficacité du traitement de la lèpre par injections intramusculaires des esters éthyliques de l'huile (136). Un mélange d'huile de chaulmoogra et d'huile de coco n'a pas donné les résultats escomptés (XXVII *d*) (XXVII *f*).

Elaeis guineensis L. Lengauer (73) a rapporté un traitement de Nigeria du sud : absorption *per os* de l'huile de l'amande de certains palmiers et frictions ; les taches tuberculoïdes disparaîtraient ainsi progressivement. Au Congo un liniment est préparé en mélangeant de la terre de termitière de forêt à de la sève coulant de palmiers malades ; le palmier en question serait l'*Elaeis* (139 *bis*).

c) GLUMIFLORES

Graminales

Graminées

Andropogon muricatus Retz (= *Vetiveria zizanioides* Stapf.). L'essence de *vetiver* inhibe la croissance de certains bacilles acido-résistants (121).

Bambusa sp. Schreber. Des espèces de ce genre seraient fréquemment utilisées comme antilépreuses aux Indes (144 : XV).

Eleusine coracana (L.) Gaertn. C'est un remède interne des Tongas et Shangàans d'Afrique du Sud ; on en ignore le mode d'emploi (144 : XV).

Triticum sp. L. En 1940 une huile de germe de blé était expérimentée en Malaisie (59 *ter*) ; à cette période, une théorie assez répandue voulait que la diffusion de la lèpre dans une région fût conditionnée par l'absence de blé.

II. - Thallophytes

Champignons - Lichens

Parmi les Champignons l'*ergot de seigle* fut essayé autrefois par Hillairet, mais les résultats n'étaient pas encourageants (18).

En 1932 Peacock, aux Indes, soignait la lèpre par des *Ascomycètes* (96).

Parmi les substances antimycobactériennes l'acide *usnique* extrait d'un lichen, *Cetraria islandica* Ach., est actif *in vitro* sur la croissance du bacille tuberculeux à la concentration de 1×10^{-6} (34 *bis*) (51 *ter*).

III. - Divers

A côté des drogues végétales identifiées, il existe des plantes ou parties de plantes employées contre la lèpre et dont l'origine demeure incertaine. Ainsi, au Cambodge, Menaut (81) n'a pas réussi à identifier un tubercule importé de Chine et nommé « médicament chinois » (*Moeum Thnam Chen*). Laffitte a cité aussi un certain nombre de noms vernaculaires bambara, malinké, toucouleur, qui n'ont pu être traduits en langage botanique (71) : *bagui, bajo, co kari, goueke, coro fi, nânougo, diala bogne, dougouto, jara, kobo oule, siri, toro nay nette.* Au Soudan le Docteur Laviron a eu connaissance d'un remède à base de riz noir et de *sounsoun* noir qui guérirait la lèpre en quelques mois. Au Congo De Wildeman rapportait l'usage de la sève et du jus de feuilles de *matsusu tsusu* (139 *bis*). Il existe aussi des remèdes dont les sorciers conservent jalousement le secret.

La *chlorophylle* a été vivement conseillée en 1938 par De Goldfiem (50) (51), associée au chaulmoogra ; le traitement était alterné avec une cure végétale complexe conseillée par des guérisseurs espagnols.

Parmi les dérivés des huiles, Tanguy (125) expérimentait en 1937 l'*oléate* et le *laurate d'éthyle* dans le traitement de la « lèpre » murine et concluait à une faible activité de ces esters.

On pourrait citer aussi la *créosote* du hêtre et le *gaïacol ;* mais ces dérivés ont servi surtout à stabiliser les préparations antilépreuses (30) (40) (118) et ne peuvent être considérés comme des spécifiques.

La documentation compulsée (en majeure partie de langue française) est certainement incomplète. Par exemple Freise (42 *bis*) a cité quatorze drogues végétales brésiliennes dans une publication déjà ancienne et qu'il n'a pas été possible de consulter.

A.R. Walker et R. Sillans, dans leur ouvrage « Les plantes utiles du Gabon », qui vient de paraître (Lechevallier éd. 1961) citent, comme remèdes antilépreux gabonais, les feuilles d'une espèce de *Culcasia* (Aracées), une Caryophyllacée (*Drymaria cordata* Willd.) et les feuilles d'une Labiacée, *Ocimum viride* Willd. (menthe gabonaise).

Commentaire

Quoi qu'il en soit, peu d'éléments positifs ressortent de cette longue énumération. Et cependant il ne s'agit, dans l'ensemble, que des drogues d'usage courant. Ainsi, KERHARO et BOUQUET laissent volontairement de côté des remèdes qu'ils n'ont vus qu'une seule fois et les mélanges trop complexes. Ces auteurs n'ont-ils pas rencontré, en Haute-Volta, un médicament antilépreux qui ne renferme pas moins de trente-trois espèces végétales ?

Les vieilles médications européennes d'autrefois n'étaient pas plus simples : ainsi la Pharmacopée de Nicolas LEMERY (*1761*) citait six remèdes d'usage interne (72 *bis*, pp. 235, 250, 417, 518, 569, 578), et un onguent (p. 749) à base de soufre, de plomb et de sublimé. La *Hiere de Logadius* par exemple, renfermait une trentaine de drogues végétales. Aucun de ces remèdes n'était considéré comme spécifique ; leur action était souvent purgative, parfois sudorifique (antimoine) ou tonique.

La plupart des drogues citées dans ce chapitre n'ont pas été expérimentées méthodiquement. Il semble toutefois que, récemment, des auteurs chinois aient essayé de faire un tri parmi les espèces locales, et l'avenir confirmera peut-être les premiers succès obtenus par LI-SHENG *et al.* (75 *bis*) ; ces expérimentateurs ont en effet reconnu, après contrôles bactériologique et histopathologique, l'efficacité de plusieurs drogues végétales indigènes.

Les remèdes appliqués sur les lésions sont le plus souvent des vésicants et des caustiques ; parmi ceux-ci un exemple typique est le suc de différentes Euphorbiacées. D'autres drogues d'usage externe, telles que l'huile de Calophyllum ou l'asiaticoside auraient une action eutrophique et cicatrisante. Quelques-unes enfin, les Myrtacées par exemple, auraient une certaine action antiseptique.

Les remèdes internes sont le plus souvent des purgatifs ou des laxatifs ; ainsi l'on faisait grand cas, autrefois, de certains fruits appartenant à différentes familles et qu'on englobait sous le terme de *myrobalans* (De WILDEMAN) (MOUTIER : 86). On a recours parfois à des sudorifiques et à des émétiques. Souvent les mêmes drogues servent à traiter la lèpre, des affections cutanées et la syphilis.

Dans certains dialectes il n'existe pas de terme propre pour désigner la lèpre. Souvent aussi le diagnostic est incertain. Il convient donc de faire des réserves sur l'utilisation de telle ou telle drogue contre la maladie de Hansen. Parfois aussi les renseignements n'ont pas été pris à la source, et ne sont connus que par des récits de seconde main.

S'il existe un trait d'union chimique entre certaines plantes dites antilépreuses, il pourrait être entrevu dans la présence, souvent signalée, de *saponosides*. En effet, des saponosides ont été identifiés non seulement chez les *Smilax*, qui sont assez bien connus, mais encore chez d'autres espèces, par exemple : *Myristica fragrans*, *Viola tricolor*, *Securidaca longepedunculata*, *Fagara xanthoxyloides*, *Phytolacca decandra*, *Psoralea corylifolia*, certains *Acacia*. D'autres plantes à saponosides, comme la nielle ou le taro, ont été, au contraire, accusées de favoriser la lèpre (f).

(f) Voir aussi chap. « Propriétés physico-chimiques et activité thérapeutique ».

La phytothérapie de la lèpre comprend aussi, comme le fait remarquer le Professeur Balansard, un bon nombre de plantes à *tanins*, et certaines des substances englobées sous ce nom générique pourraient être douées de propriétés antilépreuses.

Les médications européennes tendent peu à peu à supplanter les remèdes secrets, et il n'est pas rare que le lépreux aille du guérisseur vers le médecin. Aussi, les thérapeutiques elles-mêmes s'adaptent ; un sorcier ne déclarait-il pas il y a quelque temps en pays Lobi (124 *bis*) : « J'ai un remède pour la lèpre : *le* sulfone » ?

DROGUES VÉGÉTALES

BIBLIOGRAPHIE

(1) Aggarwal J.S. : *Oléagineux*, 1954, *9*, 559-564. — (2) Alibert (Traitement de la lèpre) - in : *Dictionnaire des Sciences Médicales*, Panckouck, éd., Paris, 1818, tome 2, pp. 445-451. — (3) Andrade : Plantas de Gôa utilisaveis na terapeutica da lepra. - *B.I.P.*, 1927, *25*, 1080 (résumé). — (3 bis) (Anonyme) : Recherches sur l'asiaticoside. - *Arch. Inst. Pasteur Tananarive*, 1945, pp. 23-27 (extr. Rapport annuel). — (3 ter) (Anonyme) : Odd treatments at Carville in the past. - *I.J.L.*, 1960, *28*, 332. — (4) Aubreville : L'arbre à lèpre des Guérés (Côte-d'Ivoire). - *R.B.A.*, 1933, *12*, n° 142, juillet, et *Actes et Comptes rendus ,de l'Association Colonies-Sciences* 1933, *9*, n° 97. — (5) Bakewell R.H. : Cashewöl-Akajanùssöl-bei Lepra. - *Monats f. prakt. Dermat.*, 1889, 9 (2), 85 (résumé). — (6) Balfour A., Archibald R.G. : Second Review of some of the recent advances in tropical medicine (5e rapport). - Dept. of Education, Khartoum. Baillère, Tindall, London, 1911 (p. 166). — (7) Bardin : Le Gorli et les plantes antilépreuses en Côte-d'Ivoire - plaquette, 1938. — (7 bis) Battandier J.A., Trabut L. : Algérie. Plantes médicinales. Essences et parfums. - Giralt, Alger, 1889. — (7 ter) Berny P., Chabaud A. : *B.S.P.E.*, 1939, *32*, 316-322. — (8) Bhattacharyva S.C. : Derivatives of Centella asiatica used against leprosy. Triterpene acids. - *Nature*, 1949, *163*, 4137 ; *I.J.L.*, 1950, 292. — (9) Boely C., Ratsimamanga A.R. : *Presse médicale*, 1958, *66*, 86, 1933-1935. — (9 bis) Boileau A. : Sur l'emploi de l'Hydrocotyle asiatica pour guérir la lèpre - cité par Guibourt : *J.P.C.*, 1853, *24*, 424-427.

(10) Boiteau P., Buzas A., Lederer E., Polonsky J. : Derivatives of Centella asiatica used against leprosy. Chemical constitution of asiaticoside. - *Nature*, 1949, *163*, 4137 ; *I.J.L.*, 1950, 292. — (11) Boiteau P., Buzas A., Lederer E., Polonsky J. : Sur la constitution chimique de l'asiaticoside, « hétéroside » naturel utilisé contre la lèpre. - *B.S.C.B.*, 1949, *31*, p. 46. — (12) Boiteau P., Nigeon-Dureuil M., Ratsimamanga A.R. : *C.R. Acad. Sci.*, 1949, *228*, 1165, et 1951, *232*, 450-451. — (13) Boiteau P., Ratsimamanga A.R. : *Thérapie*, 1956, *11*, 125-150 ; *B.I.P.*, 1956, 2737. — (14) Boiteau P., Saracino R. : Premiers essais au sujet de l'action de l'asiaticoside sur les lupus érythémateux et sur certaines lésions produites par les bacilles de Hansen et Koch. - *Méd. Français*, 1948, *8*, 251 ; *Leprosy Briefs* (Carville, Louisiane), 1955, *6*, 3, p. 11. — (15) Bontems J.E. : Sur un hétéroside nouveau, l'asiaticoside, isolé à partir de l'Hydrocotyle asiatica. - *B.S.P.*, 1942, p. 186 ; *I.J.L.*, 1950, 291. — (16) Bouché R. : *J. pharm. Belg.*, 1955, *10*, 1-39 (acides centelliques, p. 35). — (17) Boulnois : Traitement indigène de la lèpre par l'écorce d'un « Cynometra » en usage chez les Guérés de la région de Toulépleu (Côte-d'Ivoire). - *R.B.A.*, 1932, pp. 451-453 (juin) ; *I.J.L.*, 1935, 241. — (18) Brassac (L'éléphantiasis) - in : *Dictionnaire encyclopédique* de A. Lechambre et L. Lereboullet. Asselin, éd., 1886. — (19) Burnett E., Cabassu V. : Action de différentes huiles sur le bacille de Stefansky. - *Arch. Inst. Pasteur Tunis*, 1941, *30*, 203.

(20) Buu-Hoi N.P. : *Maroc méd.*, 1957, *36*, 390 (numéro spécial), 1084-1096. — (20 bis) Caiment - Le Blond J. : Contribution à l'étude des plantes médicinales de l'A.O.F. et de l'A.E.F. - *Thèse Doct. Pharm.* Paris, 1957. — (20 ter) Cazin F.J. : Traité pratique et raisonné des plantes médicinales indigènes. - Labé, Paris, 1858. — (21) Chabaud : *B.S.P.E.*, 1939, *32*, 591. — (22) Chatterji, Sen : *Indian J. Med. Res.*, 1920, *8*, 356. — (23) Chevalier A. : Utilisation du Plumbago zeylanica pour le traitement de la lèpre. - *R.B.A.*, 1938, *18*, 269-272 ; *B.I.P.*, 1939, 470. — (24) Chevalier A. : Nouvelle utilité de l'huile de Calophyllum inophyllum. - *R.B.A.*, 1946, *26*,

202-212. — (24 bis) CHOPRA I.C., KHAJURIA B.N., CHOPRA C.L. : *Antibiotics and Chemotherapy*, 1957, *7*, 7 ; *J. pharm. Belg.*, 1957, 545. — (25) CORRE A. : Traité clinique des maladies des pays chauds. - Doin, Paris, 1887 (p. 587). — (26) COULON H. : Curiosités de l'histoire des remèdes. - Cambrai, 1892. — (27) CREVOST C., LEMARIÉ C. : Catalogue des produits de l'Indochine (tome 2), Hanoï, 1928. — (28) CREVOST C., PETELOT : Catalogue des plantes de l'Indochine (fasc. 1 et 2). — (29) DARZINS : *Ann. I.P.*, 1938, *61*, 172-186.

(30) DE : *Lep. India*, 1940, *12*, 55-58. — (31) DEGOTTE J. : Recherches sur l'activité thérapeutique de l'essence de citronelle dans la lèpre. - *Lep. Rev.*, 1944, *15*, 28-35 ; *T.D.B.*, 1945, 394. — (32) DEVANNE J., RAZAFINAHERY R. : Recherches sur l'hétéroside et une résine extraite de l'Hydrocotyle asiatica. - *Méd. trop.*, 1942, *2*, 385-392. — (33) DHARMENDRA, CHATTERJEE K.R. : Cepharanthin in the treatment of leprosy. - *Lep. India*, 1954, *26*, 157-159 ; *I.J.L.*, 1956, 235. — (34) DINGHA D.R., HILDITCH T.P. : *Soc. Chem. Ind.*, 1931, *50*, 9 T. — (34 bis) DOEPP W., BERSCH H.W. : *Pharmazie*, 1950, *5*, 603-604 ; *Prod. pharm.*, 1951, 561. — (35) DUQUE M. : Traitement de la lèpre par le palétuvier ou manglier rouge. - *Arch. f. Schiffs-ù. Trop. Hyg.*, 1906, 10 (16), 515 (résumé). — (36) DYMOCK W. : *Veget. Mat. Med. W. India*, Bombay, 1885, p. 21. — (37) FLANDIN C., BASSET A. : *Ann. Dermat. Syph.*, 1946, *6*, 125-127 ; *I.J.L.*, 1949, 498. — (38) FLORIANI C. : El aspidosperma en el tratamiento de las manifestationes oculares externas de la lepra. - *Prensa med. Argent.*, 1939, *26*, 832-836 ; *I.J.L.*, 1940, 131. — (39) FLORIANI L., FLORIANI C. : Nuevo tratamiento de la lepra en especial de las ulceras leprosas. - *Prensa med. Argent.*, 1937, 31, 1509-1535 ; *T.D.B.*, 1938, 298.

(40) FOSTER, KENDRICK *et al.* : *J. Pharm. London*, 1952, *4*, 730-737. — (41) FOUCAULD A. : Contribution à l'étude des plantes médicinales du Nord-Vietnam. - *Thèse* Paris, 1954. — (42) FRANÇOIS M.Th. : Lèpre et thérapeutique antilépreuse en A.O.F. - *Médecine d'Afrique Noire* (Dakar), 1954, *2*, 1-5. — (42 bis) FREISE F.W. : Brazilian drugs used in leprosy. - *Prescriber*, 1931, *25*, 369-373 ; *T.D.B.*, 1932, 271. — (43) FREREJACQUE : *B.S.C.B.*, 1949, *31*, 1510. — (44) FURUMI K. : On cepharantin treatment of leprosy. - *Lepro*, 1949, *18*, numéro spécial, 12-18 ; *I.J.L.*, 1951, 393. — (45) GALAN M.A. : A emetina como auxiliar no tratamento chaulmoogrico da lepra. - *Medicamenta* (Rio J.), 1932, n° 122, pp. 11-14. — (46) GIBOIN L.M. : Epitomé de botanique et de matière médicale de l'Inde. - *Thèse Doct. pharm.*, Marseille, 1949. — (47) GILLIER R., TISSEUIL J. : *B.S.P.E.*, 1934, *27*, 189. — (48) GITHENS T.S. : Drugs plants of Africa. - *Univ. of Pennsylvania Press*, 1948. — (49) GASGOW : *J. Soc. Chem. Ind.*, 1932, *51*, 172 T.

(50) DE GOLDFIEM J.S. : Le traitement chlorophyllien de la lèpre. - *I.J.L.*, 1938, *6*, 458 (résumé). — (51) DE GOLDFIEM, DE GOLDFIEM : La phytothérapie de la lèpre. - *Rev. Méd. et Hyg. Trop.*, 1938, sept.-oct., pp. 272-282 ; *T.D.B.*, 1939, 697. — (51 bis) GRACIAS C.F.H. : Sobre as diversas plantas empregadas nas Indias Portugesas, no tratamento da lepra. - *Arq. Ind. Port. Nova Goa*, 1927, 4, 141. — (51 ter) GOLSE J. : Précis de matière médicale. - Doin, Paris, 1955. — (52) GRIMES C. : Le traitement de la lèpre par l'Hydrocotyle. - *B.S.P.E.*, 1939, 32, 692-693. — (53) GRIMES C. : A new leprosy treatment ; asiaticoside. - *South Africa Leprosy Conf. Pretoria*, oct. 1948 ; *I.J.L.*, 1949, 124. — (53 bis) GRIMES C., BOITEAU P. : *8e Rapport annuel de la Soc. des Amis du Parc Botanique et Zoologique de Tananarive.* - Tananarive, 1947. — (54) GUILLAUMIN A. : Les plantes médicinales de la Nouvelle-Calédonie. - *A.P.F.*, 1947, *3*, 190-205, et 1951, *9*, 676-678. — (55) GUTMANN M.J. : *Heil-ù. Gewürz-Pflanzen*, Munich, 1933, *15*, 89-92 ; *B.S.P.*, 1934, 445. — (56) HASEGAWA : La cépharantine, un nouveau produit chimiothérapique pour la tuberculose et la lèpre. - *Ann. Dermat. Syph.*, 1946, n° 2, pp. 91-92 (résumé). — (57) HASEGAWA : *Jap. J. Exp. Med.*, 1949, *20*, 69-101 ; *C.A.*, 1950, 232. — (58) HASHIMOTO, ADASHI *et al.* : The cepharantin treatment of leprosy. - *Jap. J. Exp. Med.*, 1950, *20*, 461-472 ; *I.J.L.*, 1951, 103. — (59) HOEHN : O cinnamomo. Um succedaneo do oleo de chaulmoogra. - *Gaz. Clin.*, 1936, *34* (9), 272. — (59 bis) HUTCHINSON J., DALZIEL J.M. : Flora of West Tropical Africa (2 vol.). - The Crown Agents for the Colonies, London, 1927. — (59 ter) (International J. Leprosy) : Wheat oil in treatment. - *I.J.L.*, 1940, *8*, 234-235.

(60) JEANSELME R. : La lèpre est-elle mentionnée dans les textes sacrés de l'Inde antique ? - *B.S.P.E.*, 1931, *24*, 362-363. — (61) JEANSON M. : La lèpre et les

plantes antilépreuses du globe. - *Bull. Soc. Nat. Acclimatation France*, 1938, n° 11-12, pp. 425-437. — (62) JOHANSEN F.A., ERICKSON P.T. : *J.A.M.A.*, 1950, *144*, 985-989. — (63) JOUET C. : La salsepareille rouge dans la thérapeutique antilépreuse. - *Thèse Doct. Méd.*, Lyon, 1955. — (64) KERHARO J., BOUQUET A. : Note sur quatre Diospyros africains utilisés dans la Pharmacopée indigène de la Côte-d'Ivoire et de la Haute-Volta. - *R.B.A.*, 1949, nov., pp. 601-605. — (65) KERHARO J., BOUQUET A. : La notion de lèpre et les conceptions indigènes du traitement en Côte-d'Ivoire et Haute-Volta. - *B.S.P.E.*, 1950, *43*, 56-65. — (65 bis) KERHARO J., BOUQUET A. : Plantes médicinales et toxiques de la Côte-d'Ivoire - Haute-Volta. - Vigot, Paris, 1950. — (66) KLINGMÜLLER V. : Behandlùng : Andere Oele-Aleurites triloba. - in : *Die Lepra*, Berlin, 1930, X/2, p. 703. — (67) KONIPO M. : Traitement de la lèpre chez les Bozo. - *Notes Africaines* (I.F.A.N., Dakar), 1959, n° 81, p. 8. — (68) LABERNADIE V. : De l'ancienneté de la lèpre, d'après les Védas. - *B.S.P.E.*, 1931, *24*, 175. — (69) LAFFITTE M. : Sur quelques plantes médicinales utilisées par les Noirs. - *R.B.A.*, 1937, pp. 169-175.

(70) LAFFITTE (Pharm. Lieut.-Col.) : Mission d'Etudes de la Pharmacopée Indigène en Afrique Occidentale Française. - Rapport, janvier-juin, 1936 (Document dactylographié, Bibliothèque de l'E.A.C.I.R.S.S.T.D.M., Parc du Pharo, Marseille), et LAFFITTE (Pharm. Col.) : Catalogue provisoire des végétaux entrant dans la Pharmacopée Indigène de l'A.O.F. - Exemplaire unique dactylographié (Bibliothèque de l'E.A.C.I.R.S.S.T.D.M., Parc du Pharo, Marseille). — (71) LAFFITTE (Pharm. Col.) : La Pharmacopée Indigène en Afrique Occidentale Française. - *Les Grandes Endémies Tropicales*, 4 avril - 6 mai 1938, p. 37. Vigot, éd., Paris. — (71 bis) DE LANESSAN J.L. : Les plantes utiles des colonies françaises. - Imprimerie Nationale, Paris, 1886. — (71 ter) LANGUILLON J. : L'asiaticoside dans le traitement des ulcères chez les lépreux. - *B.S.P.E.*, 1959, *52*, 249-251. — (71 quater) LANGUILLON J., BOURREL F., BOISSAN R.H., PICART P. : *Méd. trop.*, 1960, *20*, 219-255. — (72) LEBEAU P., JANOT M.M. *et al.* : Asiaticoside - in : *Traité de Pharmacie Chimique*, Masson, Paris, 1955 (p. 3451). — (72 bis) LEMERY N. : Pharmacopée Universelle. - D'Houry, Paris, 1761. — (73) LENGAUER L. : L'huile de palme dans la lèpre. - *Lep. Rev.*, 1945, *16*, 67-69 ; *T.D.B.*, 1946, 459. — (73 bis) LEPINE J. : De l'Hydrocotyle asiatica L. - Imprim. du Gouvernement, Pondichéry, 1854 ; *J.P.C.*, 1855, *28*, 47-59. — (74) LESPAGNOL A., SEVIN A., BEERENS H. : *C.R. Acad. Sci.*, 1949, *229*, 483-484 ; *Prod. Pharm.*, 1950, 156. — (75) Père LESSERTEUR : Le Hoang-Nan, remède tonkinois contre la rage, la lèpre et autres maladies. - *Ann. Dermat. Syph.*, 1897, 8 (3e série), 254 (résumé). — (75 bis) LI-SHENG K., TSUN-YI W., YU TA, YUEH-HSIEN H., EN-HSI S. : Treatment of leprosy with Chinese drugs. A preliminary report of 309 cases. - *Chinese J. Derm.* (Peking), 1957, *5*, 8-12 ; *I.J.L.*, 1959, 94. — (76) LILLE : Nota acerca de la farmacologia de la Karwinskia latifolia. - Chap. 18 de *La Lepra en Mexico*, de J.G. URUENA, Buenos-Aires, 1941, p. 787 (résumé). — (77) LITTLE J.E., FOOTE *et al.* : *Antibiotics and Chemotherapy*, 1953, 3, n° 2, 183-191 ; *Prod. pharm.*, 1954, 92. — (78) LYTHGOE B., TRIPPETT S. : Derivatives of Centella asiatica used against leprosy. Centelloside. - *Nature*, 1949, *163*, 4137 ; *I.J.L.*, 1950, 293. — (79) Sœur MARIE-SUZANNE : L'huile de Calophyllum dans le traitement de la lèpre. - *Rev. Méd. et Hyg. Trop.*, 1938, *30*, 271. — (79 bis) MATHIVAT R. : Le chaulmoogra du Cameroun. - *Thèse Doct. Pharm.*, Paris, 1929. — (79 ter) MASCRÉ M. : Antibiotiques des plantes supérieures. - *Prod. pharm.*, 1959, *14*, 499-501.

(80) DE MELLO F. : Traitement de la lèpre. - *Presse médicale*, 1921, 29 oct., n° 87 ; *B.I.P.*, 1922, 212. — (81) MENAUT B. : Matière médicale cambodgienne. - Hanoï, 1930. — (82) MINK C.J.K. : Contribution to the knowledge of the haemolytic activity of « Hydrocotyle vulgaris L. ». - *J. Pharm. London*, 1956, *8*, 1155-1162. — (83) MINK C.J.K. : The glycosidic constituents of « Hydrocotyle vulgaris L. ». - *J. Pharm. London*, 1959, *11*, 244-247. — (84) MONTERO A. : La Bixa orellana en el tratamento de la lepra. - *Rev. Med. Yucatan*, 1925, *13*, n° 5, 118-121 ; *T.D.B.*, 1925, 578. — (85) MORAIS : O oleo de caju na lepra. - *Rev. Bras. de Farmacia*, 1945, *26* (1), 17. — (86) MOUTIER L.J. : La thérapeutique en Islam. - *Thèse Doct. Pharm.*, Toulouse, 1927-28. — (86 bis) MUIR E., LANDEMAN E. *et al.* : *Indian J. Med. Res.*, 1923, *11*, 543-578. — (87) NAUROY J. : Contribution à l'étude de la Pharmacopée Marocaine traditionnelle (Drogues végétales). - *Thèse*, Paris, 1954. — (87 bis) NICAISE E. : La Grande Chirurgie de Guy de Chauliac (1363). -

Alcan, 1890. — (88) Nothnagel H., Rosbach M.J. : Nouveaux éléments de matière médicale et de thérapeutique. - Baillère, Paris, 1880. — (89) Oberdoerffer, Gehr (The association of sapotoxins with leprosy). - *Zeitschr. f. Hyg. und Inf. Krankh.*, 1940, avril, pp. 472-502.

(90) Ogawa : Chaulmoogra ethylesters mixed with apricot oil. - *I.J.L.*, 1934, 495 (résumé). — (91) Ormancey A., Potier, Buzas A., Lederer E. : Sur le calophyllolide et l'acide calophyllique isolés des graines de Calophyllum inophyllum. - *B.S.C.F.*, 1951, pp. 577-580. — (92) Padilla S. : Treatment of leprosy in Mangrove. - *J. Trop .Dis.*, 1905, 293 ; *Lepra*, 1906, *6*, 201. — (92 bis) Paris M.R., Moyse-Mignon H. : Etude préliminaire de Fagara Xanthoxyloïdes Lam. - *A.P.F.*, 1947, *5*, 410-420. — (93) Paris R., Moyse-Mignon H. : *C.R. Acad. Sci.*, 1949, *228*, 2063-2064. — (94) Paris R., Prista L. : Sur les quinones du Diospyros tricolor, ébénacée africaine antilépreuse. - *A.P.F.*, 1954, *12*, 375-380. — (95) Paris R., Vaillant M., Benard M. : Sur les saponosides de deux salsepareilles (*Smilax ornata* Lem. et *Smilax japicanga* Griseb.) utilisées comme antilépreuses. - *A.P.F.*, 1952, *10*, 328-335. — (96) Peacock : Ascomycetes in the treatment of leprosy. - *Lep. India*, 1932, *4*, 11 ; *I.J.L.*, 1933, 127. — (97) Perrot E. : Matières premières du règne végétal (2 vol.). Masson, Paris. — (98) Petard P. : L'huile de Tamanu et son emploi dans le traitement de la lèpre. - *R.B.A.*, 1946, mai-juin, p. 205. — (98 bis) Philibert H. : Asiaticoside. Solubilisation. - *Arch. Inst. Pasteur Tananarive*, 1947 (Extr. Rapport annuel, pp. 38-39). — (98 ter) Philibert H. : Soluté injectable d'asiaticoside. - *Arch. Inst. Pasteur Tananarive*, 1948 (Extr. Rapport annuel, pp. 55-58). — (99) von Piffard : Hoang-Nan gegen Aüssatz. - *Arch. f. Dermat. ù. Syph.*, 1882, *14*, 133 (résumé).

(100) Pobeguin H. : Les plantes médicinales de la Guinée. - Challamel, 1912. — (101) Polonsky J. : Sur la constitution chimique de l'acide asiatique. - *B.S.C.F.*, 1952, p. 649. — (102) Polonsky J. : Structure chimique du calophyllolide, de l'inophyllolide et de l'acide calophyllique. - *B.S.C.F.*, 1957, n° 8-9, pp. 1079-1087. — (103) Prasad S. : A brief historical survey of Indian drugs of vegetable origin. - *J. Amer. pharm. Ass.* (Sci. Ed.), 1949, *38*, 340-342. — (103 bis) Radaody-Ralarosy P. : Note histologique sur les lésions de quelques lépreux traités à l'oxyasiaticoside. - *Arch. Inst. Pasteur Tananarive*, 1946 (Extr. Rapport annuel, pp. 17-19). — (104) Rageau J. : Plantes médicinales de la Nouvelle-Calédonie. - *O.R.S.T.O.M.*, Nouméa, 1957. — (105) Rakotoarivelo G. : Contribution à l'étude des récents traitements de la lèpre. - *Thèse Doct. Méd.*, Montpellier, 1950. — (106) Ranade S.N., Gokhale B.B. : Cepharanthin in leprosy. - *J. Indian Med. Assoc.*, 1951, *21*, 38 ; *I.J.L.*, 1952, 558. — (107) Rao G.R. : *Lep. Rev.*, 1934, 5, 3, 99-148. — (108) Raybaud : Drogues végétales employées au Brésil contre la lèpre. - *Marseille méd.*, 1932, sept., 392 ; *I.J.L.*, 1935, *3*, 241. — (109) Reveil O. : Formulaire raisonné des médicaments nouveaux. - Baillère, Paris, 1864.

(110) Roca : Estudio quimico de la Karwinskia latifolia. - Chap. 18 de *La Lepra en Mexico*, de J.G. Uruena, Buenos-Aires, 1941, p. 786 (résumé). — (111) Roi J. : Traité des plantes médicinales chinoises. - Tome 47 de l'*Encyclopédie biologique*. Le Chevallier, Paris, 1955. — (112) Rollier R. : *Maroc méd.*, 1950, *29*, 238 ; *I.J.L.*, 1952, 409. — (113) Rollier R. : *Maroc méd.*, 1951, *30*, 316. — (114) Rollier R. : Etude comparative de 100 lépromateux soumis à un traitement de D.D.S. - salsepareille et de D.D.S. seule, respectivement après six mois et un an de traitement. - *VII^e Cong. Intern. Lepr.* (Tokyo), 1958, abst., p. 188. — (115) Rollier R. : *Maroc méd.*, 1957, *36*, 1106-1128 (numéro spécial). — (116) Rollier R., Noury, Weisgerber, Maury : Essai de traitement par une variété de salsepareille. - *Maroc méd.*, 1951, *30*, 776-780 ; *T.D.B.*, 1951, 1128 ; *I.J.L.*, 1952, 410. — (117) Salgado : O especifico da lepra (Assacu...) - in : *A Profilaxia da lepra e doenças venereas no' Estado do Para*, de H.C. de Souza-Araujo, Belem, 1922, *2*, (1re Part.), 55. — (118) Samson, Limkako : *Philipp. J. Sci.*, 1923, *23*, 515. — (119) Sato S. : Studies on the chemotherapy of leprosy. I) Cepharanthin. - *Tohoku J. Exper. Med.*, 1952, *55*, 341-347, et : Sato, Shida : Studies on the chemotherapy of leprosy. II) Koha. - *Tohoku J. Exper. Med.*, 1952, *55*, 349-353 ; *C.A.*, 1953, 1279 f.

(120) Dom Sauton : La léprose. - Naud, Paris, 1901. — (121) Schöbl O. et

Schöbl O., Kusama H. : Chemotherapic experiments with chaulmoogra and allied preparation. - *Philipp. J. Sci.*, 1923, *23*, 543 ; 1924, pp. 23-27 ; 1924, *25*, 123 ; 1924, pp. 135-150, et 1924, pp. 444-445 ; *T.D.B.*, 1924, 516, et *T.D.B.*, 1925, 229. — (122) Secret E. : *Maroc méd.*, 1957, *36*, 1215-1220 (numéro spécial). — (122 bis) Sillans R. : Plantes médicinales d'Afrique Centrale. - *A.P.F.*, 1953, *11*, 364-383 et 456-473. — (123) Simmons : *Ann. Dermat. et Syph.*, 1880, *1* (2e série), 622 (résumé). — (124) Suc L. : Les plantes médicinales du Mexique. - *Thèse Doct. Pharm.*, Toulouse, 1912. — (124 bis) Suyeux J. : Quatre Blancs aux prises avec les fétiches. - *Lectures pour Tous*, Paris, 1958, n° 57, p. 36. — (124 ter) Takayama Y., Yasumoto K. : *Lepro*, 1953, *22*, 18-22 ; *I.J.L.*, 1954, 254. — (125) Tanguy Y. : *B.S.P.E.*, 1937, *30*, 848. — (126) Tanimura T., Kamihara, Nishimura S. : *Igaku to Seibutsugaku* (Méd. et Biol.), 1947, *10*, 108-109 ; *C.A.*, 1953, 1292 a. — (127) Terrac M.L. : Contribution à l'étude des plantes médicinales de Madagascar, de La Réunion et de l'île Maurice. - *Thèse Doct. Pharm.*, Paris, 1947. — (128) Thin G. : *British Med. J.*, 1901, 4, 5 ; *Monatsch. f. Prak. Derm.*, 1902, *34*, 520-521 ; *Arq. Serv. Nac. Lepra* (Rio J.), 1946, *4*, 3, 330. — (128 bis) Tiffeneau M. : Chimiothérapie de la lèpre, de la tuberculose et du cancer. - *Paris médical*, 1932, n° 29, juillet. — (129) Tisseuil J., Gippet : Huile de lin et huile de Carapa en injections intradermiques de taches de lèpre tuberculoïde. - *B.S.P.E.*, 1941, *34*, 223.

(130) Tisseuil J., Guilhaumou F. : *B.S.P.E.*, 1938, *31*, 900-904. — (131) Travers E.A.O. : The Tai Foong chee treatment. - *Lep. Notes*, 1928, *2*, 12. — (132) Trochain J. : Divers usages de quelques plantes du Sénégal. Plantes à lèpre. - *R.B.A.*, 1935, *15*, n° 163. — (133) Trousseau A. : Traité de thérapeutique et de matière médicale (tome 2), 1877. — (134) Uribe : Mangle rojo. Estudio quimico de su corteza. - Chap. 18 de *La Lepra en Mexico*, de J.G. Uruena, Buenos-Aires, 1941, 710 (résumé). — (135) Valles E. : O cajueiro e a castanha de cajù. - *Gaz. Agric. Angola*, 1958, *2*, 876-877 et 882 ; *Oléagineux*, 1958, 566. — (136) de Vera : The effect on leprosy of certains oils not of chaumoogra group. - *J. Phil. Is. med. Ass.*, 1925, *5*, 374 ; *B.I.P.*, 1926, 853. — (137) Wayson : Use of oil of Aleurites triloba or Aleurites moluccana in the treatment of leprosy . -*Arch. Dermat. and Syph.*, 1921, *4* (6), 818. — (138) Webb L.J. : Guide to the medicinal and poisonous plants of Queensland. - Melbourne, 1948. — (138 bis) Wechselberg K. : *Zeitschr. f. Hyg. und Inf. Krank.*, 1958, *145*, 380-394 ; *B.I.P.*, 1959, 59-10212. — (139) de Wildeman E. : Plantes contre la lèpre. - *Ann. Soc. belge Méd. Trop.*, 1932, *12*, n° 2, oct. ; *I.J.L.*, 1933, 259 ; *Lep. Summary*, 1933, 28, 243. — (139 bis) de Wildeman E. : A propos de médicaments indigènes congolais. Lèpre. - *Inst. Roy. Col. Belge*, 1935, tome *3*, 18 mai, pp. 94-103.

(140) de Wildeman E. : Une plante contre la lèpre. - *Ann. Soc. belge Méd. Trop.*, 1937, *17*, 13 ; *I.J.L.*, 1938, 131. — (141) de Wildeman E. : *R.B.A.*, 1937, *17*, 688. — (142) de Wildeman E. : A propos de plantes contre la lèpre. Crinum (Amaryllidacées). - *Inst. Roy. Col. Belge*, Mémoires, 1937, *5*, fasc. 3. — (143) de Wildeman E. : Médicaments antilépreux d'origine végétale. II. Aconitum, Hydrocotyle. III. Strychnos. - *Mém. Inst. Roy. Col. Belge*, 1944, *13*, n° 3 et n° 5. — (143) de Wildeman E. : Médicaments antilépreux d'origine végétale. IV. Strophantus. - *Mém. Inst. Roy. Col. Belge*, 1946, *15*, n° 4, 316 ; *T.D.B.*, 1946, 974. — V. Les Ephedra. *Inst. Roy. Col. Belge*, Bull. des Séances, 1946, *16*, 396-412 ; *T.D.B.*, 1946, 752. — VI. Senecio. - *Inst. Roy. Col. Belge*, Bull. des Séances, 1946, *17*, 317-353 ; *T.D.B.*, 1946, 1153. — (144) de Wildeman E., Pynaert L. : Médicaments antilépreux d'origine végétale. VII. Eucalyptus. - *Inst. Roy. Col. Belge*, Mémoires, 1947, *16*, n° 5, 1-123. — VIII. Acacia. - IX. Capsicum. - X. Albizzia. - XII. Légumineuses. - XIII, XIV, XV, Varia. - *Inst. Roy. Col. Belge*, Section Sc. Nat. et Méd., 1947, *16*, 77 ; 1948, 8, 56 pp. ; 1948, *17*, 3, 57 ; 1948, *17*, 4, 114 ; 1948, *17*, 5, 110 ; 1949, *18*, 1, 94, et 1949, *18*, 2, 59. — (145) X... : O tratamento da lepra pelo assacù. - *Brasil-medico*, 1921, *35* (20), 250. — (146) Yin-Ch'ang-Chin, Hamilton, Anderson : *Arch. int. pharmacodyn.*, 1950, *82*, 1-15 ; *C.A.*, 1950, 7982. — (147) Yin-Chang-Chin, Nai-Ch'u-Chang, Anderson : *J. Clin. Invest.*, 1949, *28*, 909-915 ; *C.A.*, 1950, 10796 ; *C.A.*, 1949, 3522 c.

CHAPITRE VIII

SÉRUMS ET VACCINS

« It is conceivable that future progress in the treatment of leprosy may not come from further chemotherapy but from immunology altering the host-parasite relationship. »

S.R.M. Bushby.

Pendant plus d'un demi-siècle les différents essais de culture du bacille de Hansen ont eu pour but principal la découverte de vaccins et de sérums utilisables pour la thérapeutique et la prophylaxie de la lèpre. Comme Chaussinand le rapporte (XXV), la culture en série du bacille n'est pas encore réalisée malgré les tentatives répétées d'une centaine d'expérimentateurs.

A. — VACCINS

Aucun des vaccins préparés à partir de « bacilles lépreux » de culture ou de tissus lépreux n'a franchi le cap de l'expérimentation. Il est néanmoins utile de connaître les principales étapes de l'histoire des vaccins antilépreux (XLVII) (V) (XXV).

a) Vaccins préparés avec des bacilles de culture

— *Léproline de Rost.* Au début du siècle Rost (74) croit avoir réussi à cultiver le bacille de la lèpre. De ses cultures, il retire une substance, la *léproline,* qu'expérimentent De Beurmann (8), Gougerot, Jeanselme (XLVII), puis Currie, Clegg et Hollemann (23). Les résultats cliniques sont variables et, vers 1911, la léproline de Rost a vécu.

— *Nastine de Deycke.* En 1905 Deycke, de Hambourg (24), obtient, à partir de lépromes, la culture d'un « Streptothrix leproides ». De ce bacille acido-résistant, qui n'est pas le B. H., il retire une graisse bactérienne, la *nastine* qui, additionnée de chlorure de benzoyle, aurait la propriété de développer des anticorps, et aussi de désagréger l'enveloppe des bacilles. Jeanselme (XLVII) rapporte en détail l'expérimentation de la nastine qui, après quelques années, est tombée dans un complet discrédit.

— *Vaccin de Vaudremer.* Vaudremer (86) ensemençait un filtrat de tissu lépreux sur du liquide de Raulin ayant préalablement servi à la culture d'Aspergillus fumigatus. La culture obtenue servait à préparer un vaccin. Les résultats thérapeutiques satisfaisants décrits par Sezary, Levy et Bolgert (75) (76), puis par Touraine et Solente, Milian et Mme Spitzer (80), ne furent pas confirmés par la suite (57). Chaussinand (XXV) n'a pas réussi de culture de bacilles selon la technique de Vaudremer.

Le vaccin de Vaudremer était encore utilisé en 1948, à Barcelone, par Nogues More (V).

— *Vaccin de Loewenstein.* Loewenstein, à Vienne, aurait réussi, il y a plus de vingt ans, à obtenir en huit à dix mois une culture de bacilles lépreux. Après dix-huit à vingt-six mois, il obtenait des colonies plus nombreuses qui lui permettaient de préparer un vaccin. Radna (64) qui l'employa au Congo belge chez vingt malades en était, dans l'ensemble, satisfait. Les améliorations les meilleures étaient d'ailleurs obtenues en associant le vaccin à la thérapeutique chaulmoogrique.

— *Léprolines Souza-Araujo.* En 1943 H. C. De Souza Araujo prépare des antigènes à partir de cultures de bacilles acido-résistants isolés de tissus lépreux (77). Ces vaccins, expérimentés par Mariano (52) (53), Miranda (58) (59), et par l'auteur lui-même (78), se seraient montrés efficaces, notamment sur les maux perforants plantaires (79). Apparues au même moment que les sulfones, ces « léprolines » n'ont pas, semble-t-il, survécu à l'épreuve du temps.

— *Vaccin « Chauviré ».* Il y a quelques années, Sœur Marie-Suzanne (54) obtenait, à partir d'un fragment de léprome, une culture sur liquide de Sauton. Le germe cultivé, appelé « bacille de Chauviré », puis « Mycobacterium Marianum » présentait quelques analogies avec le bacille de Hansen. Différentes préparations antigéniques en furent faites, sous forme de suspensions de bacilles ou encore de filtrats de cultures. Les résultats thérapeutiques favorables obtenus chez des lépreux par Gaté et Rousset (31) (32), par Blanc *et al.* au Cameroun (9) (10) (11) (12) (13), ne furent pas confirmés. A l'Institut Marchoux, par exemple, Laviron, Lauret et Kerbastard (45) ont essayé ces différents antigènes chez une trentaine de lépreux et n'ont observé qu'un seul résultat satisfaisant.

Dans un deuxième temps, la vaccination par « Mycobacterium Marianum » a été conseillée dans un but prophylactique, le principe de base étant que l'antigène faisait virer la réactivité à la lépromine chez des individus à Mitsuda négatif (14). D'après Chaussinand et Viette (18), qui lui préfèrent le B.C.G., cette vaccination préventive est à déconseiller.

Tolentino (83), Relvich (71), puis Beckett (7) ont essayé cette vaccination comme traitement adjuvant. Ils n'ont pas obtenu de résultats supérieurs à la thérapeutique par la D.D.S. seule. Des conclusions identiques ont été présentées par Baccareda-Boy et Farris (5) au Congrès de Tokyo et par Johnwick à Carville (3), qui considère ce vaccin comme « généralement inefficace ».

b) Vaccins tissulaires - Lépromine

D'après Radna, de nombreux vaccins et autovaccins étaient préparés autrefois, la plupart à partir de sérosités recueillies sur les malades, à partir de lépromes, etc. Avec ces produits Bayon, Jaja, Uhlenhut, Muir, Morris, Nichols, Serra, Wherry, Walker et Linston, Hasson ont observé des résultats favorables. D'autres auteurs ont eu des insuccès ou des résultats modestes (Klingmüller : LI). Wooley, en 1907 (87), préparait un autovaccin à partir d'un nodule lépreux. Gougerot (34), à la Conférence de Strasbourg, rapportait les effets favorables obtenus en injectant au lépreux tantôt ses propres bacilles (auto-vaccin), tantôt les bacilles tués d'un autre malade (hétéro-vaccin). Rin conseillait aussi l'autovaccin

(73) ; Correa de Carvalho (21) préconisait, dans le traitement de la réaction lépreuse, de petites doses d'un vaccin préparé à partir de lépromes.

Un point intéressant est à noter : les expériences de Lara (43) (44), d'Ignacio, Palafox et José (38), de Bechelli (6) ont montré que des injections répétées de lépromine pouvaient entraîner un virage de la réaction de Mitsuda chez les sujets négatifs, ou une intensification de la réaction chez les sujets faiblement positifs. Or on sait que les formes de lèpre dites « malignes » s'observent chez les sujets négatifs La difficulté réside toutefois dans l'interprétation de la réaction de Mitsuda qui, selon Chaussinand, est un phénomène allergique sans valeur immunologique (17). D'autres auteurs cependant voient dans cette réaction une relation avec la capacité de défense de l'organisme contre la lèpre.

La lépromine classique n'est pas une préparation pure : elle contient, en plus des bacilles, des débris de cellules et des constituants tissulaires. Selon certains auteurs la réaction de Mitsuda serait même une réaction non spécifique due à la présence d'un corps étranger. Il importait donc de séparer, d'isoler et de concentrer les bacilles pour vérifier la spécificité de la réaction. Jacobson (XLVII) a proposé de concentrer les bacilles au moyen de l'éther de pétrole qui les entraîne à la surface. Dharmendra (25) a recours à d'autres solvants, le chloroforme en particulier. Henderson (36) concentre les bacilles dans une phase huileuse, après avoir broyé les tissus en phase aqueuse. Khanolkar et Rajalashmi s'adressent à l'éther (42). Lew et Carpenter (48) ont proposé la méthode suivante : les lépromes sont bouillis et écrasés dans une solution-tampon de pH = 7,6 ; les grosses particules sont éliminées par centrifugation et le liquide est soumis à une digestion trypsique pendant 90 minutes ; les auteurs comptent dix bacilles par champ microscopique. La digestion trypsique a été appliquée également à la récolte de bacilles de Stéfansky (60) (40), ou encore au diagnostic précoce de la lèpre par concentration des bacilles (49). Chaussinand, Viette et Prudhomme (19) réduisent la proportion de débris tissulaires dans la lépromine en faisant agir la papaïne à 1 p. 1.000 — 5 minutes à 70° — ou encore les ultra-sons pour désagréger les globi.

Quelques-unes de ces méthodes ont recours à des solvants qui peuvent modifier certaines propriétés des bacilles. D'autres utilisent l'activité protéolytique de certaines enzymes sur les tissus bouillis. Il semblait utile de trouver un procédé de séparation des bacilles qui, *a priori*, les conserverait intacts (a) et vivants, de façon à entreprendre par la suite un certain nombre d'études :

1) lépromine et antigènes extractifs divers,
2) composition chimique des bacilles,
3) essais de culture (sur tissus en particulier),
4) essais d'inoculation à l'animal.

Un certain nombre d'essais furent pratiqués à l'Institut Marchoux de 1956 à 1957 ; bien qu'incomplets, ils méritent, semble-t-il, d'être rapportés (cf. : Annexe X).

(a) En 1941 O'Byrne a trouvé que la pancréatine faisait perdre l'acido-résistance aux bacilles de Hansen (62 *bis*).

c) Vaccins mycobactériens divers

Markianos aurait obtenu quelques résultats intéressants au moyen d'antigènes préparés à partir du bacille de la *fléole* (55) et du bacille de *Stéfansky* dégraissé par le toluène bouillant (56). Makismova, à la léproserie clinique expérimentale de Rostov, a expérimenté un vaccin Stéfansky qui ferait virer la réaction à la lépromine (Shubin : LXXVII). Les injections de bacilles de Friedmann n'ont donné aucun résultat aux médecins portugais de Goa (4 cas) (1). Des extraits méthyliques et acétoniques tuberculeux ont montré une certaine activité sur la « lèpre » du rat (33).

La *tuberculine* de Koch a été essayée par Max-Joseph, Kaposi, Arning, Babes, Fisher (29), la *tuberculine aviaire* par Doutrelepont. Babes a préparé, selon la méthode de Koch pour la tuberculine, une *léprine* à partir de produits lépreux. Les résultats furent variables (XLVII).

Le problème des vaccins dans la lèpre est largement dominé actuellement par la question du B.C.G. Si le B.C.G. est à l'ordre du jour, son emploi dans la lèpre n'est pas une nouveauté. Dès 1926 Pons et Chastel inoculent à Saïgon le B.C.G. à des lépreux (63). Les essais sont poursuivis par Jouenne et Guillet à Dakar (41) ; ces auteurs obtiennent des résultats favorables qui seront ensuite infirmés par Remlinger et Bailly à Tanger (72) et par Jeanselme (XLVII) qui ne conclut rien, sinon que l'emploi du B.C.G. est contre-indiqué quand la lèpre est en période active.

A la suite de différents travaux concernant les relations immunologiques entre lèpre et tuberculose, le B.C.G. a pris un regain d'actualité (b), mais en tant que vaccination préventive. Selon Hauzeur (35) l'association du B.C.G. à la sulfonothérapie a fait baisser l'indice de néo-infection au Congo dans les mêmes proportions que la sulfonothérapie seule. En fait, il faudra des études statistiques minutieuses et échelonnées sur plusieurs années pour déterminer la valeur prophylactique du B.C.G. contre la lèpre (4). Doull (26) a résumé ce problème tel qu'il se présente actuellement : « Toute la question de la valeur de la vaccination par le B.C.G. dans la prévention de la lèpre repose sur les rapports entre une réaction à la lépromine positive et la résistance à l'infection ce qui est, comme nous l'avons dit, un problème non réglé. L'apparition d'une réaction à la lépromine du type Mitsuda à la suite de la vaccination sous-cutanée par le B.C.G. fut observée pour la première fois par Fernandez (*1939*). D'autres auteurs l'ont observée à la suite de vaccination B.C.G. intradermique, par scarification ou par la bouche. Quelques-uns des effets qui ont été attribués au B.C.G. peuvent cependant être dus soit à la réaction à la lépromine elle-même, soit à d'autres causes que la vaccination... La vaccination par le B.C.G. est encore au stade expérimental en ce qui concerne la prophylaxie de la lèpre. Il n'y a jusqu'à présent aucune raison de son application systématique. Il n'y a cependant rien à perdre et peut-être quelque chose à gagner à vacciner les enfants exposés à la contagion par la lèpre lépromateuse. »

(b) Les travaux relatifs au B.C.G. dans la lèpre sont trop nombreux pour être cités ici. Il importe cependant de se référer aux importants essais de vaccination entrepris en 1954-1955, par le Médecin-Capitaine Lacour, aux îles Loyauté, sur toute une population sédentaire, ayant peu de contacts extérieurs ; les résultats, encore inconnus, de ces essais et leur analyse statistique devraient permettre de déterminer la valeur prophylactique du B.C.G.

d) Autres vaccins

Des produits biologiques tels que le *léprovaccin* de Dostal sont depuis longtemps éliminés de la thérapeutique (V). Des vaccins n'ayant *a priori* aucune relation avec les mycobactéries furent essayés : Tisseuil et Guilhaumou (82) eurent quelques succès avec le *vaccin antirabique.*

L'anatoxine diphtérique préconisée par Oberdoerffer, Collier et Mac Kean a donné des résultats variables selon les expérimentateurs (62) (XXV) ; Cochrane et Chatterjee (XXVI *d*) ont contesté son activité. Récemment, en U.R.S.S., les préparations de Gubarev (oxydiphtérine acide, spécialement la fraction gamma) ont été employées par Verbina, en injections périneurales et endoneurales dans les névrites lépreuses aiguës et subaiguës (LXXVII).

B. — SERUMS

En 1896, Gallay, à Pondichéry, injecte de la bouillie de léprome à un âne et prépare un sérum qui aurait permis d'obtenir, dans la lèpre, des résultats encourageants (30).

Le sérum de Carrasquilla (*1896*) était obtenu en injectant du sérum de lépreux à des chevaux. A la Conférence de Berlin (*1897*) plusieurs léprologues l'ont jugé défavorablement (XLVII).

Le sérum de Laverde, préparé à partir, non plus de sérum de lépreux, mais de produits lépreux inoculés, n'eut pas plus de succès.

Le sérum de Reenstierna (65) (66) (67) (68) (69) était un sérum de moutons qui avaient reçu des doses croissantes de bouillons de culture de bacilles dits lépreux (souches Kedrowski et Reenstierna). Les résultats rapportés par l'auteur étaient très favorables. Huizenga (37) considérait ce sérum comme un adjuvant utile.

Le sérum de Reenstierna aurait un effet favorable, en particulier, sur les ulcères (84) et les troubles trophiques (51). Il ne réussit toutefois pas à convaincre Boenjamin (15) et Loiola Pereira (50).

Chala et Lleras Restrepo auraient observé un fort pourcentage d'améliorations après traitement par des sérums de moutons et de chèvres inoculés avec des bacilles acido-résistants de diverses origines (16).

Reiss, en 1936, traçant l'historique du traitement de la lèpre, accordait une certaine confiance à la sérothérapie (70).

C. — HEMOTHERAPIE

En 1949, Fernandez Baquero préconisait les transfusions de sang dans le traitement des formes lépromateuses (28) ; cette méthode serait très efficace contre les réactions lépreuses (20).

Toutefois, les transfusions de plasma humain, dans le traitement général de l'infection, seraient sans effet (27). Le plasma de veau despécifié aurait une action favorable dans la réaction lépreuse, mais pourrait aussi provoquer des incidents (85). Les gamma-globulines d'origine placentaire donneraient également de bons résultats, mais de façon transitoire (2).

En 1935 Lefrou et Bonnet, pour combler le déficit sérique en albumine observé dans la lèpre, injectent une préparation de sérum-albumine à des lépreux et obtiennent une cicatrisation rapide des ulcères (46) (47). Tisseuil, ensuite (81), essaie de traiter les lépreux « cutanés » par le sérum sanguin des lépreux « nerveux » ; malgré une amélioration de l'état général, la maladie reprend son cours. Radna (64 *bis*) traite les réactions lépreuses des lépromateux par le sang total des malades tuberculoïdes et obtient des améliorations rapides.

A l'Institut Pasteur de la Martinique ce sont les immunsérums naturels (sérums des frères et sœurs indemnes de lèpre) qui sont essayés, mais sans succès (39).

L'autosérothérapie fut employée vers 1930 (61) : le traitement réussit quand l'infection est aiguë, échoue dans l'infection chronique. Les auteurs observaient de rapides améliorations portant sur les macules, l'iritis et l'iridocyclite, la fièvre et les douleurs névritiques.

L'autohémothérapie fut essayée par Sezary sur des lèpres évolutives, puis par Correa de Carvalho (22). Comme tous les procédés de désensibilisation, l'autohémothérapie agit très rapidement. Mais, en général, seules les lésions récentes sont favorablement influencées (XLVII).

SÉRUMS ET VACCINS

BIBLIOGRAPHIE

(1) (Anonyme) : *Arq. da Escola Medico-cirurgica de Nova Goa*, Ser. B, 1935, *6*, 1381-1554 ; *T.D.B.*, 1936, p. 294. — (2) (Anonyme) : Notas clinicas. II. Globulina γ en el tratamiento de la lepra. - *Fontilles*, 1955, *3*, 533 ; *I.J.L.*, 1957, 161. — (3) (Anonyme) : Marianum antigen at Carville. - *I.J.L.*, 1958, *26*, 169. — (4) Association Brésilienne de Léprologie : Symposium sur les bases de l'utilisation du B.C.G. dans la prophylaxie de la lèpre. - *Rev. bras. leprol.*, 1957, *25*, 4, oct.-déc. — (5) Baccareda-Boy A., Farris G. : Antigen Marianum in the treatment of leprosy. - *VII^e Cong. Intern. Lepr.* (Tokyo), 1958, abstr., p. 151. — (6) Bechelli L.M. : The influence of repeated lepromin testing on the Mitsuda reaction in healthy people. - *I.J.L.*, 1959, *27*, 228-235. — (7) Beckett D.W. : *Lep. Rev.*, 1958, *29*, 209-214. — (8) de Beurmann M. : *Lepra*, 1910, *11*, 301 ; *Arq. Serv. Nac. Lepra* (Rio J.), 1946, *4*, 3, 317. — (9) Blanc M. : Etude du Mycobacterium Marianum. - *Maroc méd.*, 1958, *37*, 650-667.

(10) Blanc M., Prost M.T. : *J. Sci. Méd. Lille*, 1953, *71*, 129-139 ; *I.J.L.*, 1954, 486. — (11) Blanc M., Prost M.T., Sœur Marie-Suzanne : *B.S.P.E.*, 1953, *46*, 1009-1014. — (12) Blanc M., Prost M.T. *et al.* : *Ann. Biol. clin.*, 1954, *12*, 535-546. — (13) Blanc M., Prost M.T. *et al.* : *I.J.L.*, 1955, *23*, 23-31. — (14) Blanc M., Prost M.T. *et al.* : Etude immunologique de l'antigène « Chauviré ». - *Ann. Biol. clin.*, 1954, *12*, 529-534. — (15) Boenjamin R. : *Geneesk. Tijdschr. Nederlandsch. Indië*, 1939, 79, 1346-1370 ; *I.J.L.*, 1940, 251. — (16) Chala I.J., Lleras Restrepo T. : *Rev. Colomb. Leprol.* (Bogota), 1941, *3*, 357 ; *I.J.L.*, 1948, 113. — (17) Chaussinand R. : *Ann. I.P.*, 1959, *97*, 125-134 ; *B.I.P.*, 1960, 60-06.472. — (18) Chaussinand R., Viette M. : *Rev. Col. Méd. Chir.*, 1955, 238, p. 158. — (19) Chaussinand R., Viette M., Prudhomme : *B.S.P.E.*, 1955, *48*, p. 784.

(20) Contreras F., Guillen J., Terencio J., Tarabini G. : Hemoterapia en la lepra. - *Mem. VI^e Cong. Intern. Lepr.* (Madrid), 1953, pp. 399-409 ; *I.J.L.*, 1953, 579. — (21) Correa de Carvalho J. : *Rev. bras. leprol.*, 1936, *4*, numéro spécial., 149-161 ; *I.J.L.*, 1938, 593. — (22) Correa de Carvalho J. : *Rev. Leprol.* São Paulo, 1935, 3, 174-177 ; *I.J.L.*, 1937, 404. — (23) Currie D.H., Clegg M.T., Hollmann H.T. : *Public Health Bull.*, 1911, sept., n° 47 ; *B.I.P.*, 1912, 559. — (24) Deycke G. : *Trans. Soc. Trop. Med. and Hyg.*, 1912, *5*, n° 5 ; *B.I.P.*, 1912, 560. — (25) Dharmendra : *Lep. India*, 1941, *13*, 77. — (26) Doull J.A. : *Maroc méd.*, 1957, *36*. 1012-1013. — (27) Faget G.H., Pogge R.C. : *I.J.L.*, 1943, *11*, 32-35 ; *T.D.B.*, 1945, 297. — (28) Fernandez Baquero G. : *Bol. Soc. Cubana Dermat. y Sifil.*, 1949, *6*, 133 ; *I.J.L.*, 1951, 508. — (29) Fischer J.A. : *Geneesk. Tijdschr. Nederlandsch. Indië*, 1936, *76*, 2138-2146 ; *I.J.L.*, 1937, 403.

(30) Gallay : *Arch. Méd. Nav. Col.*, 1896, pp. 292-306. — (31) Gaté J. Rousset J. : Résultats thérapeutiques obtenus avec un nouvel antigène dans le traitement de la lèpre. - *Mem. VI^e Cong. Intern. Lepr.* (Madrid), 1953, pp. 384-387 ; *I.J.L.*, 1953, 594. — (32) Gaté J., Rousset J. : Action d'un nouvel antigène sur les réactions immunologiques dans la lèpre et la tuberculose. - *Mem. VI^e Cong. Intern. Lepr.* (Madrid), 1953, pp. 388-390. — (33) Gillier R., Tisseuil J. : *B.S.P.E.*, 1934, *27*, 189. — (34) Gougerot H. : Etat actuel du traitement de la lèpre. Etude critique. - *III^e Conf. Intern. Lépr.* (Strasbourg), 1923, rapport, pp. 331-339. — (35) Hauzeur A.C. : *Ann. Soc. belge Méd. Trop.*, 1960, *40*, 115-167. — (36) Henderson H.J. : A method for separating intact leprosy bacilli from leprous tissue. - *Proc. Soc. exp. Biol. and Med.*, 1942, *50*, 92-94. — (37) Huizenga I.S. : Trial of antileprosy serum treatment. - *J. Clin. Med.* (Shanghaï), 1939, *4*, 102-105 ; *I.J.L.*, 1940, 130. — (38) Ignacio J.L., Palafox C.A., José F.A. : Mitsuda reactions induced by repeated lepromin testing in children removed at birth from their leprous parents. - *I.J.L.*, 1955, *23*, 259-269. — (39) Institut Pasteur de la Martinique : Essais de traitement de la lèpre par les immunsérums naturels. - Rapport sur le fonctionnement technique de l'Institut Pasteur de la Martinique, 1945, p. 107.

(40) Ito T., Sonoda R. : Biochemical investigations on murine leprosy bacilli. - *Lepro*, 1957, *26*, 141-143 et 255-260 ; *I.J.L.*, 1958, 189-190. — (41) Jouenne P., Guillet R. : Deux cas d'améliorations de lèpre après traitement par le B.C.G. - *B.S.P.E.*, 1926, *19*, 91-92. — (42) Khanolkar, Rajalashmi : *Lep. India*, 1952, *24*, 47. — (43) Lara C.B. : *Month. Bull., Bur. Health* (Manila), 1939, *19*, 15-47. — (44) Lara C.B. : *I.J.L.*, 1940, *8*, 15-28. — (45) Laviron P., Lauret L.. Kerbastard P. : Observations non publiées. - Bamako, 1955. — (46) Lefrou G., Bonnet P. : *C.R. Soc. Biol.*, 1935, *120*, 342-343. — (47) Lefrou G., Bonnet P. : *C.R. Soc. Biol.*, 1935, *120*, 424-427. — (48) Lew J., Carpenter C.M. : The separation of M. Leprae from tissues by enzyme digestion. - *Amer. Rev. Tuberc.*, 1956, n° 1, 152 ; *T.D.B.*, 1956, 1482. — (49) Lew J., Min Chung : The early diagnosis of leprosy by the trypsin digestion method. - *VII*[e] *Cong. Intern. Lepr.* (Tokyo), 1958, abst. p. 49-50 ; *I.J.L.*, 1959, *27*, 360-365.

(50) Loiola Pereira O. : *Africa med.* (Lisbonne), 1941, *7*, 247 ; *I.J.L.*, 1948, 114. — (51) Malaiholio J.F. : *Geneesk. Tijdschr. Nederlandsch. Indië*, 1939, *78*, 601-618 ; *I.J.L.*, 1940, 250. — (52) Mariano J. : *Mem. Inst. Osw. Cruz*, 1944, *40*, 101-191 ; *I.J.L.*, 1946, 160. — (53) Mariano J. : *Mem. Inst. Osw. Cruz*, 1945, *42*, 341-363 ; *I.J.L.*, 1948, 100. — (54) Sœur Marie-Suzanne, Sohier R., Noel R. : *Ann. I.P.*, 1951, *81*, 238. — (55) Markianos J. : *B.S.P.E.*, 1930, *23*, 268. — (56) Markianos J. : *B.S.P.E.*, 1930, *23*, 145-150 et *B.S.P.E.*, 1930, *23*, 150-152. — (57) de Mello F., Pereira L. : *B.S.P.E.*, 1937, *30*, 749-771 ; *I.J.L.*, 1938, 593. — (58) Miranda R.N. : *Arq. Serv. Nac. Lepra* (Rio J.), 1946, *4*, 3 ,158. — (59) Miranda R.N. : *Rev. bras. leprol.*, 1947, *15*, 7-9 ; *I.J.L.*, 1950, 290.

(60) Nakamura M. : *Lepro*, 1957, *26*, 1-7 ; *I.J.L.*, 1958, 94. — (61) Nojima T., Ohtani K. : *Lepro*, 1931, *2*, p. 81 ; *B.I.P.*, 1932, 702. — (62) Oberdoerffer, Collier, McKean, Davidson, Doull, Faget, Moiser, Schujman, Souza-Araujo, Wade (Différentes communications relatives à l'emploi de l'anatoxine diphtérique). — *I.J.L.*, 1941, 1942, 1945, 1946, à consulter. — (62 bis) O'Byrne A. : *Rev. Fac. Méd. Bogota*, 1941, *8*, 574. — (63) Pons R., Chastel : Essais sur l'action curative du vaccin antituberculeux B.C.G. dans la lèpre. - *B.S.P.E.*, 1926, *19*, 520-521. — (64) Radna R. : *Ann. Soc. belge Méd. Trop.*, 1938, *18*, 225-232 ; *I.J.L.*, 1939, 120. — (64 bis) Radna R. : *Ann. Soc. belge Méd. Trop.*, 1939, *19*, 227-233. — (65) Reenstierna J. : *C.R. Acad. Sci.*, 1933, *197*, 718, et *Arch. Inst. Pasteur Tunis*, 1933, *22*, 361 ; *I.J.L.*, 1935, 382. — (66) Reenstierna J. : *Acta Med. Scandinavica*, 1936, *88*, 349-406 ; *I.J.L.*, 1937, 235. — (67) Reenstierna J. : *I.J.L.*, 1938, *6*, pp. 77-90 et 103-104. — (68) Reenstierna J. : *Upsala Universitets Arsskrift*, 1941, *2*, 32 pp. — (69) Reenstierna J. : Further therapeutic tests with antileprosy serum. - *Acta Med. Scandinavica*, 1941, *118*, suppl. 1-195 ; *I.J.L.*, 1945, 167.

(70) Reiss F. : *Lep. Quart.*, 1938, *12*, 10-26 ; *I.J.L.*, 1940, 530. — (71) Relvich A.L. : *Lep. Rev.*, 1957, *28*, 150-156 ; *T.D.B.*, 1958, 54. — (72) Remlinger P., Bailly J. : *B.S.P.E.*, 1928, *21*, 283-287. — (73) Rin E .: *Lepro*. 1940, *11*, suppl. 67 ; *I.J.L.*, 1945, 169. — (74) Rost E.R. : *Lepra*, 1905, *5*, 268-273 ; *Arq. Serv. Nac. Lepra* (Rio J.), 1946, *4*, 3, 317. — (75) Sezary A., Levy G. : *Presse médicale*, 1935, 16 nov., 1818-1819 ; *I.J.L.*, 1936, 542. — (76) Sezary A., Levy G., Bolgert M. : L'action thérapeutique du vaccin anti-lépreux de Vaudremer. - *Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp.* Paris, 1934, *50*, 1372-1381 ; *I.J.L.*, 1934, 255. — (77) de Souza-Araujo H.C. : *Mem. Inst. Osw. Cruz*, 1943, *39*, 349-355 ; *I.J.L.*, 1946, 149. — (78) de Souza-Araujo H.C. : Novo agente terapeutico de lepra : As leprolinas « Souza-Araujo ». - *Mem. Inst. Osw. Cruz*, 1948, *46*, 233-254 ; *I.J.L.*, 1949, 359. — (79) de Souza-Araujo H.C. : *Mem. Inst. Osw. Cruz*, 1948, *46*, 255-267 ; *I.J.L.*, 1949, 359.

(80) Mme Spitzer : *Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp.* Paris ,1934, *50*, 1390 ; *I.J.L.*, 1934, 255. — (81) Tisseuil J. : Essai de traitement des lèpres cutanées par le sérum sanguin des lèpres nerveuses. - *B.S.P.E.*, 1937, *30*, 227 ; *B.I.P.*, 1937, 1032. — (82) Tisseuil J., Guilhaumou F. : *B.S.P.E.*, 1937, *30*, 751-755 ; *I.J.L.*, 1938, 594. — (83) Tolentino J.G. : *I.J.L.*, 1957, *25*, 351-355. — (84) Tommasi L. : *Riforma Med.* (Napoli), 1939, *55*, 460 ; *I.J.L.*, 1940, 406. — (85) Torrella Gil E. : *Fontilles*, 1952, *3*, 21-50. — (86) Vaudremer A., Mlle Brun C. : La culture du bacille de la lèpre et le vaccin antilépreux. - *Acad. Médecine*, Séance du 25 juin 1935 ; *B.S.P.* (*Bull. Intérêts Professionnels*), 1935, nov., p. 253. — (87) Wooley P.G. : The bacteriotherapy of leprosy. - *Proc. Soc. exp. Biol. and Med.*, 1907, *4*, 121 ; *B.I.P.*, 1909, 90.

TROISIEME PARTIE

QUELQUES PROBLÈMES EN RELATION AVEC LA THÉRAPEUTIQUE

CHAPITRE I

EFFETS SECONDAIRES A LONG TERME

> « ... *Cette notion,* a priori *paradoxale du point de vue toxicologique, que les effets de chaque dose isolée s'ajoutent sans aucune perte pendant toute la vie, quel que soit le jeu des éliminations.* »
>
> R. TRUHAUT.

Pour être efficace, la thérapeutique de la lèpre doit être prolongée pendant plusieurs années ; même l'arrêt apparent de l'affection n'entraîne pas l'arrêt du traitement. Aussi n'est-il pas rare de constater que des lépreux, traités depuis dix ans et plus, ont reçu des médicaments en quantités importantes, se chiffrant par milliers de grammes.

C'est ce point particulier des effets secondaires à long terme, propre à la lèpre, qui doit être envisagé en plus des problèmes habituels de toxicité aiguë et de toxicité chronique. Il ne semble pas que l'expérience ait été tentée de reproduire, chez l'animal, un traitement type de très longue durée, à l'aide d'un médicament antilépreux, aux doses inférieures à celles de la toxicité aiguë ou chronique, doses qui, *a priori*, ne sont pas cumulatives.

A. — COLORANTS

Un certain nombre de colorants considérés aujourd'hui comme « potentiellement dangereux », tels que l'éosine, la fluorescéine, le bleu de trypan, la fuchsine (8) étaient assez largement employés autrefois dans la thérapeutique de la lèpre. Il s'agit donc d'être très circonspect avant de prescrire, notamment pour l'usage à long terme, certains colorants, azoïques ou autres, car, dit TRUHAUT (7), « il est impossible de déduire avec certitude de la considération de la formule d'un colorant s'il est dépourvu de propriétés cancérigènes ».

B. — TRAITEMENTS DE ROUTINE

HINRICHS, POPPE et STEYER (3) ont montré que l'absorption de Tb I chez le cobaye ne libérait pas de quantité perceptible de *thiourée*. Il en est de même pour la diphénylthiourée, molécule très stable.

La thiourée, en effet, est une substance considérée comme cancérigène et qui a été interdite dans l'alimentation humaine (8). La thiourée peut, à des doses très faibles longtemps prolongées, provoquer des cancers du foie, parfois des tumeurs malignes de la thyroïde, des tumeurs du museau chez le rat (7) ; son emploi a été proscrit comme conservateur d'agrumes aux Etats-Unis. Les dérivés de la thiourée qui présentaient des propriétés antithyroïdiennes trop marquées, comme le Promizole, ont été écartés de la thérapeutique.

Dans la série des amines aromatiques, certains dérivés quinoniques de l'activité des composés cancérigènes (L.M. Meyer cité par Truhaut [7]). Or la coloration bleutée des téguments observée à la suite d'absorption du type de la *quinone-imine* seraient responsables, pour une bonne part, de sulfones en quantité relativement importante a été interprétée comme étant due à la formation de *quinone-imine* colorée (Trefouel [LXXXI *e*]). Mais les substances du type de la *quinone-imine*, signalées comme facteurs possibles de cancérisation par Meyer, sont des composés *para*, alors que la *quinone-imine* dérivée de la D.D.S. est un composé *ortho*. De plus, la présence de quinone-imine dans le sang des malades traités n'est pas démontrée ; la coloration bleutée serait plutôt due à la méthémoglobine, comme l'affirme P. Durel (2).

Truhaut a insisté sur la *sommation des effets* dans les composés à activité cancérigène, pour lesquels on ne peut fixer de dose-seuil. « Aucune dose, si minime soit-elle, ne serait sans danger si son absorption se répète pendant une période suffisamment longue » (7).

Après une expérience de quinze années au moins, il semble que les sulfones et autres médicaments de routine n'aient aucune action néfaste à long terme.

C. — LEPRE ET CANCER

Le problème de la relation entre la lèpre et le cancer a été posé depuis longtemps. Autrefois on admettait généralement que les tumeurs n'étaient pas plus fréquentes chez les lépreux que chez les individus indemnes de lèpre (Jeanselme). Mais il n'est pas rare de voir les deux affections cohabiter (1) (9). Les vieux malades, dont la lèpre est éteinte, paraîtraient particulièrement menacés par le cancer du foie, de l'estomac, du larynx... (Tisseuil : 6). Les cultures de cellules néoplasiques seraient particulièrement indiquées pour développer artificiellement le bacille de Hansen (5 *bis*).

Récemment deux auteurs russes (4) ont trouvé chez des lépreux décédés une fraction élevée de tumeurs malignes (7,6 p. 100), et ont attribué cette fréquence à la fois à l'âge avancé des malades et à la thérapeutique. Il semble audacieux d'accuser la chimiothérapie, et il n'est pas exclu que la lèpre elle-même prépare un terrain propice au développement des tumeurs.

D'autre part, les essais thérapeutiques des médicaments chimiques anticancéreux n'ont pas permis jusqu'à présent de découvrir un produit actif sur la « lèpre » murine (5).

EFFETS SECONDAIRES A LONG TERME

BIBLIOGRAPHIE

(1) CONTRERAS F. : Secondary infections and neoplasms in leprosy. - *Lep. Rev.*, 1957, *28*, 95-107 ; *I.J.L.*, 1959, *27*, 91. — (2) DUREL P., DUBOST P. : *Ann. de Médecine*, 1939, *46*, 56. — (3) HINRICHS K., POPPE H., STEYER H. : *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1954, *221*, 6-13. — (4) KOSOLAPKEENA L.I., SAVEENICH B.V. (Fréquence des tumeurs malignes dans la lèpre). - *Voprosy Onkologii* (Leningrad), 1958, *4*, 90-94 ; *I.J.L.*, 1959, 400. — (5) NISHIMURA S., MASUDA T., KOSAKA K., YASUKAWA T. : *Lepro*, 1958, *27*, 419-422 ; *I.J.L.*, 1960, 98. — (5 bis) DE SOUZA P.R., DE AZEVEDO M.P., DE CASTRO M.P. : *Rev. Assoc. méd. Brasileira*, 1959, *5*, 408-412 ; *I.J.L.*, 1960, 346. — (6) TISSEUIL J. : Observation d'un sujet réfractaire à la lèpre, mort de cancer. - *B.S.P.E.*, 1932, *25*, 124-127. — (7) TRUHAUT R. : Aperçus sur les substances cancérigènes et leurs dangers dans la vie moderne. - *J. pharm. Belg.*, 1958, *13*, 167-200. — (8) TRUHAUT R. : C.R. Symposium sur les risques de cancérisation pouvant résulter de la présence de substances étrangères dans les aliments. Rome, 10-15 août 1956. - *Ann. Falsif.*, 1958, *51*, 19-28. — (9) WAALER E. : Leprosy and cancer. - *I.J.L.*, 1954, *22*, 200-203.

CHAPITRE II

RELATIONS ENTRE LES PROPRIÉTÉS PHYSICO-CHIMIQUES ET L'ACTIVITÉ THÉRAPEUTIQUE DES MÉDICAMENTS

« La médecine a besoin d'explications immédiates, de théories même fausses. »

J. Polonovski.

« Dans la lèpre, presque tout est hypothèse. »

P. Laviron.

En examinant dans le détail les propriétés physiques, chimiques et physico-chimiques des médicaments antilépreux, en admettant pour chacun d'eux un mode d'action présumé, on peut être surpris de retrouver dans les groupes chimiques nettement différenciés auxquels ils appartiennent, certaines propriétés communes. Chaque molécule a un ensemble de caractères propres qui contribuent à son activité spécifique ; il serait vain de les séparer et d'attribuer à un seul les qualités de l'ensemble. Mais il est parfois possible de trouver une relation entre l'activité de la molécule et tel caractère particulier qui signe son originalité. Des idées directrices, quelquefois spéculatives, naissent des connaissances souvent imparfaites de ces propriétés ; elles ont parfois le mérite d'orienter les travaux futurs.

A. — POUVOIR ROTATOIRE

Cette propriété physique, que peu d'huiles possèdent, est pratiquement limitée aux acides cyclopenténiques naturels ; elle était considérée comme condition indispensable à l'activité antilépreuse jusqu'au jour où Hasseltine (3) constata que les acides dihydrohydnocarpique et dihydrochaulmoogrique avaient aussi une valeur thérapeutique. L'hydrogénation des acides cyclopenténiques fait disparaître la dissymétrie de leur molécule et, de ce fait, leur pouvoir rotatoire. Toutefois, l'activité même des chaulmoogriques ayant été mise en doute, il semble que l'activité des chaulmoogriques hydrogénés ne soit pas établie avec certitude.

Les quelques tentatives de modification du pouvoir rotatoire des chaulmoogriques nê paraissent pas avoir été suivies d'essais thérapeutiques : ce sont, par exemple, la synthèse du chaulmoograte de quinine (26) et des acides racémiques tels que l'acide DL-chaulmoogrique de Perkins-Cruz et Hinegardner. Parmi les drogues végétales dites antilépreuses, on retrouve un pouvoir rotatoire dans la génine de *Smilax ornata* ($[\alpha]_D = -71°$) (24), et dans l'acide asiatique d'*Hydrocotyle asiatica* ($[\alpha] = +51°$) (LIV *b*).

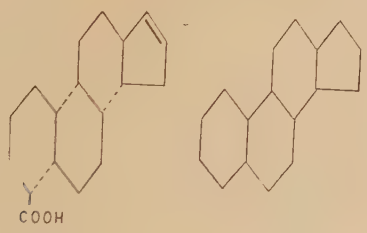
Dans cet ordre d'idée, Buu-Hoï *et al.* (5) ont pensé à dédoubler en formes optiquement actives des dérivés bactériostatiques tels que le 4-amino-4'-méthyldiphénylsulfoxyde.

L'activité de certains médicaments de la lèpre serait-elle liée à leur pouvoir rotatoire ? A l'échelle de la cellule, les molécules optiquement actives ne sont pas rares (sucres, acides aminés...) ; en pharmacodynamie l'activité physiologique est souvent liée à l'activité optique. La dissymétrie des petites molécules conditionne, dans la synthèse biologique des macromolécules (polysaccharides, protéines, etc...), l'orientation des chaînes. D'autre part, le principe même de l'isostérie, en pharmacodynamie, n'est concevable que dans la mesure où une molécule peut s'encastrer dans un ensemble, à la façon de la pièce d'un puzzle, ce qui implique souvent son orientation particulière. Dans ce cas, le pouvoir rotatoire ne serait, dans une molécule dissymétrique, qu'un caractère secondaire, facile toutefois à mettre en évidence.

B. — STRUCTURE SPATIALE

La représentation spatiale des molécules d'acide chaulmoogrique, hydnocarpique et gorlique, se prête assez bien à une assimilation au « squelette » cyclopentanoperhydrophénanthrénique (figure I) (17). Plusieurs arguments basés sur les modifications biochimiques observées chez le lépreux (stérols, stéroïdes) militent en faveur d'une compétition entre acides gras cyclopenténiques et stérols ou stéroïdes, ou encore d'une transformation métabolique de ces acides gras en molécules dérivées du cyclopentanophénanthrène. Une étude faite avec des acides marqués ne manquerait pas d'intérêt.

FIG. I



acide chaulmoogrique *cyclopentanoperhydrophénanthrène*

La structure spatiale de l'asiaticoside et des saponosides de *Smilax* (substances présumées antilépreuses), a été, elle aussi, assimilée à celle des stéroïdes (25). D'après BUU-HOÏ (XXII *bis*) les acides gras de la série chaulmoogrique agiraient par compétition avec des acides ramifiés, l'acide tuberculostéarique notamment qui, selon LEDERER (21), se trouverait dans toutes les mycobactéries. BUU-HOÏ a d'ailleurs préparé des acides cyclopenténiques ramifiés qui, entre autres propriétés, provoquent chez le cobaye une augmentation de l'indice monocytes/lymphocytes.

Planéité

Après avoir comparé les activités bactériostatiques de différents dérivés aminés de la pyridine, de la quinoléine ou de l'acridine, ALBERT *et al.* (*in* DERVICHIAN : 8) ont conclu que l'activité était liée à la planéité de la partie cyclique de la molécule et à l'importance des dimensions de cette partie. Lorsque l'un des cycles d'un dérivé est hydrogéné, l'activité

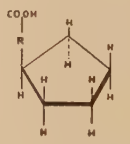
décroît. Or, on sait qu'après hydrogénation le cycle ne présente plus la planéité d'un anneau aromatique ; d'où l'idée de la nécessité d'une partie plane dans la molécule. Les auteurs interprètent le mode d'action de ces dérivés de la façon suivante : la molécule s'adapte par la partie plane d'un récepteur et elle peut s'y fixer par des forces de Van der Waals relativement faibles.

Veldstra, d'autre part, a constaté, dans une série de substances de croissance des végétaux comprenant une partie cyclique et un groupe carboxylique, que leur activité était liée à la direction du dipôle du groupe carboxylique lorsque la molécule s'adsorbe par accolement de sa partie plane (Dervichian : 8). « La planéité d'une partie de la molécule, comme la direction du groupe carboxylique, pourrait donc influencer simplement la réactivité chimique de la substance et par suite son activité biologique » dit Dervichian. Or les acides de la série chaulmoogrique contiennent un anneau cyclopentène relativement plan (a) (figure II). Si la molécule agit par adsorption de sa partie plane, on conçoit que l'hydrogénation de sa double liaison nucléaire entraîne une forte diminution de la planéité et, peut-être aussi, de l'activité pharmacodynamique (figure III).

Fig. II

acide naturel

Fig. III



acide hydrogéné

Les molécules de D.D.S., de Tb I, de D.P.T., d'Etisul ont toutes au moins un noyau aromatique. La configuration cyclique et la présence de trois doubles liaisons dans la molécule de benzène contribuent à donner à sa structure une certaine planéité ; cette planéité favorise d'autre part la mésomérie (Dervichian [8], p. 211). Or on admet, du moins pour les sulfones, que la forte tendance à la mésomérie est à l'origine de l'activité antibactérienne (XXXI).

Planéité, remplacement isostérique sont des interprétations des faits satisfaisantes pour l'esprit ; la réalité est probablement plus complexe.

C. — TENSION SUPERFICIELLE

Le bacille de Hansen, comme le bacille tuberculeux, en raison de sa constitution lipidique, n'est pas mouillé par les solutions aqueuses ; cette propriété a d'ailleurs été mise à profit pour le séparer d'un milieu complexe. On serait donc tenté, pour le détruire, de s'adresser à des agents capables de diminuer la tension interfaciale eau/huile.

En 1949, J. Tisseuil (33) remarquait que les bacilles de Hansen, contrairement aux bacilles de Stéfansky, étaient orientés dans les lésions, accolés les uns aux autres par leur grand côté. Tisseuil attribuait ce phénomène au fait que les bacilles lépreux sont contenus dans la glée,

(a) V. Grignard et al. : Traité de chimie organique, t. I, p. 886.

milieu homogène qui subit les lois de la tension superficielle « à la façon d'une goutte d'huile dans l'eau ». *A priori* donc, les substances qui abaissent la tension superficielle de la glée pourraient entraîner sinon une destruction bacillaire, du moins une dissociation des amas.

Stanley et Adams (32) ont étudié l'activité bactériostatique des sels sodiques d'acides gras cyclopenténiques et homologues ; ces auteurs ont trouvé que celle-ci était liée à l'abaissement de leur tensioactivité ; les essais sur l'animal n'ont toutefois pas confirmé l'expérimentation faite sur des bacilles A.R. de culture.

Les espèces végétales dites antilépreuses comprennent un certain nombre de plantes à *saponosides*. Parmi celles-ci la salsepareille rouge (*Smilax ornata*) qui montre, semble-t-il, une certaine activité dans la lèpre, contient un saponoside dont l'indice de mousse est assez élevé (24).

Les *sels biliaires*, qui abaissent fortement la tension superficielle, ont été recommandés autrefois en injections directes dans les tissus lépromateux, et, sous forme de bains, pour les lésions oculaires de la lèpre (12).

L'action directe des agents tensioactifs sur les bacilles acido-résistants est assez variable ; dans l'ensemble, ceux-ci ne présentent qu'une faible activité sur le bacille tuberculeux (31) (6). En revanche, des bactéries A.R. telles que Myc. Marianum, la « souche A.R.L. » isolée de lésions lépreuses seraient particulièrement sensibles à certains dérivés d'ammonium quaternaire (6). Dans ce même ordre d'idée Lovelock et Rees (22) ont montré que les détergents à coefficient de partage huile/eau élevé sont antituberculeux et les hydrophiles protuberculeux ; ces détergents, inactifs *in vitro*, mais actifs *in vivo*, ont la propriété de modifier le rapport cholestérol/phospholipides.

La thérapeutique de la tuberculose expérimentale s'oriente actuellement vers une nouvelle série de détergents non ioniques tensioactifs (*Triton, Macrocyclon*) dont l'activité se manifeste uniquement *in vivo*, probablement sur les bacilles contenus dans les monocytes (b). Le Macrocyclon, par exemple (éther de polyoxyéthylène), s'est montré extrêmement actif contre la « lèpre » murine.

Il a été, en outre, remarqué que, si l'on introduit dans la molécule de la sulfone-mère un groupement tensioactif, on augmente très nettement l'activité antituberculeuse *in vitro* (11).

De ces observations diverses il semble ressortir que certaines substances capables d'abaisser la tension superficielle pourraient agir, dans la lèpre, non pas directement sur les bacilles, mais plutôt sur les tissus bacillifères en augmentant la perméabilité cellulaire. Certains agents tensioactifs seraient susceptibles de favoriser la phagocytose, ou encore la pénétration de substances bactériostatiques (ex. : association salsepareille-D.D.S. [28]).

Il serait intéressant de connaître les modifications de la tension superficielle au niveau des cellules envahies par le bacille lépreux. Quelques déterminations de tension superficielle faites à Bamako sur des sérums de lépromateux n'ont pas montré d'écart sensible par rapport

(b) Voir chap. « Agents chimiques divers ».

à des sérums d'individus sains (18). Il est toutefois difficile de conclure, car la tension superficielle du sérum peut varier avec divers facteurs parmi lesquels la teneur en protéines paraît être le plus important (15).

D. — SOLUBILITE - COEFFICIENT DE PARTAGE

On a pu attribuer l'activité des chaulmoogriques à leur facilité de se combiner avec les substances lipoïdiques des bacilles ou des tissus lépreux. Selon Buu-Hoï (XXII *b*) les médicaments qui réussissent le mieux dans la lèpre seraient ceux qui, entre autres qualités, sont les plus solubles dans les lipides.

Déjà en 1933, Reitz (27) proposait l'emploi, dans la lèpre, d'une substance à absorption percutanée « soluble dans les graisses cholestérinées de la peau ». Pour les chaulmoogriques, il ne fait aucun doute que leur liposolubilité est très élevée, donc qu'ils auront *a priori* tendance à pénétrer plus facilement que les substances hydrosolubles dans les tissus nerveux riches en bacilles.

Sur ces bases théoriques déjà Dharmendra (10) suggérait l'essai de sulfamides lipophiles. Deliwala *et al.* (7) préparaient ensuite des sulfamides et des sulfones dérivés d'acides gras (acides du groupe chaulmoogrique en particulier). Buu-Hoï *et al.* (5) ont ensuite préconisé l'essai de thiosemicarbazones fortement liposolubles, l'essai d'un dérivé chaulmoogrique du D.D.S.O., et également de thiocarbanilides (4) dont le coefficient de partage eau/huile soit favorable à la pénétration dans les tissus et dans les bacilles lépreux. Récemment Kaufmann et Deshpande (19) synthétisaient la thiosemicarbazone de l'aldéhyde chaulmoogrique. On ne peut préjuger l'activité de ces dernières substances ; en ce qui concerne les sulfamides et sulfones liposolubles, les résultats thérapeutiques furent, dans l'ensemble, décevants. Les substances liposolubles examinées par Tamemasa et Tsutsumi (32 *bis*) n'ont pas confirmé le postulat de Buu-Hoï.

Dans l'activité de la D.D.S. et du Tb I il est difficile de faire intervenir le coefficient de partage eau/huile, car ces deux corps sont à peu près aussi insolubles dans les lipides que dans l'eau. On a toutefois observé, pour le Tb I, qu'il était nettement plus soluble dans le sang et les urines que dans l'eau (13).

La faible solubilité dans l'eau, toutefois, peut se traduire par une activité thermodynamique plus grande, la substance ayant davantage tendance à se combiner avec le récepteur (Dervichian : 8). Ce phénomène a justement été observé avec les sulfamides : les plus actifs, la sulfadiazine par exemple, étaient les moins hydrosolubles. Il est très possible que la faible solubilité de la D.D.S. favorise son activité.

Si les médicaments se répartissent dans l'organisme selon leur coefficient de partage — et celui-ci n'est pas limité aux phases eau/huile — d'autres phénomènes, tels que la formation de complexes lipo-protéiques, l'adsorption, interviennent : il est concevable que le flux sanguin fonctionne comme phase solvante mobile et qu'une substance de faible solubilité ait tendance à s'adsorber, ou à se combiner d'une autre manière avec un récepteur.

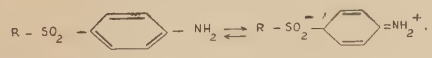
E. — ACTIVITE EN FONCTION DU pH

La molécule bactériostatique agit-elle en tant que molécule neutre, ou au contraire sous forme ionisée ? La théorie énoncée par Bell et Roblin à propos des sulfamides, et qui d'ailleurs a été contestée (XXXI), tendait à montrer qu'à un pH donné l'action bactériostatique dépendait de la constante de dissociation (pK) de la molécule. Or les sulfones sont plus acides que les sulfamides. Ainsi la D.D.S. a un pK_a de 2,3 alors que, pour la sulfanilamide, le pK_a est de 10,5. La valeur du pK_a de la D.D.S. étant numériquement inférieure et très éloignée du pH de l'organisme, le degré d'ionisation *in vivo* de la D.D.S. doit être nettement plus élevé que celui des sulfamides. Il n'existe pas, semble-t-il, d'étude sur la variation de l'activité de la D.D.S. en fonction du pH du milieu. Il est possible aussi que le degré d'ionisation de la D.D.S. varie sensiblement selon l'état de l'équilibre acido-basique des malades. Il a été trouvé, en effet, dans des cas de lèpre active (29), dans des réactions du type érythème noueux lépreux (20), une certaine acidose. D'autre part, d'une façon empirique, les alcalins tels que le bicarbonate de sodium, le carbonate de calcium ont été conseillés pour accroître la tolérance aux sulfones. Il semble donc que le maintien du pH des tissus dans une zone de variation non pathologique soit une condition nécessaire à la tolérance du médicament. Il reste à savoir si cette tolérance est fonction du degré d'ionisation de la D.D.S. ou de sa solubilité qui, elle aussi, varie en fonction du pH.

F. — ACTIVITE DES MOLECULES NON DISSOCIEES

Pour expliquer les variations d'activité des sulfamides en fonction du pH et du pK (Cowles, Brueckner, Bell et Roblin, *in* Dervichian : 8), on a invoqué soit l'action biologique plus grande de la forme ionisée, soit la perméabilité plus grande de la membrane pour la forme non ionisée de la molécule ; seules en effet les molécules de sulfamides non dissociées peuvent traverser les membranes cellulaires (XXXI).

Pour d'autres auteurs (Kummler - Daniels, Havinger - Veldstra, Cottet *et al.* XXXI), le degré de dissociation des sulfones n'aurait aucune influence sur leur pouvoir bactériostatique, qui serait lié à la forte tendance de la D.D.S. à la mésomérie. A la molécule de sulfone-mère contribuent plusieurs dizaines de formes de constitutions différentes ; cette mésomérie est due en grande partie à l'introduction des groupes $-NH_2$ en *para*. On admet notamment pour la D.D.S., comme pour la sulfonamide, une forme excitée quinoïde avec séparation des charges électriques (XIV) :



Le pouvoir bactériostatique des sulfones serait rattaché à une contribution des formes résonnantes de la molécule (XIV).

Quant aux dérivés de la thiourée, tels que le Tb I, et à certains antibiotiques non soufrés comme la cyclosérine (14), leur molécule existerait sous deux formes tautomères (25 *n° 3*).

La présence du groupe $-NH_2$ est certainement très importante dans l'activité des agents antimycobactériens. Une propriété curieuse,

commune aux sulfones, au Promizole, au Tb I, à la streptomycine, est l'absorption marquée dans l'U.V. vers la longueur d'onde de 260 mμ. Cette absorption est attribuée à la résonance du radical — NH_2, commun à tous ces composés (16) (2) ; elle se maintient en milieu acide, alors que, pour la sulfanilamide placée dans les mêmes conditions, elle est notablement réduite (16).

G. — INTERACTION AU NIVEAU DU RECEPTEUR

Avec un même agent chimique, on peut observer des activités biologiques différentes suivant que le micro-organisme est Gram-positif ou Gram-négatif ; en effet, cette coloration de Gram n'est basée que sur la fixation ou la non-fixation d'un colorant ionique par les constituants du micro-organisme (8). On sait aussi que les protéines peuvent fixer les colorants basiques ou acides suivant qu'on opère à un pH plus acide ou plus alcalin que leur pH isoélectrique.

La structure du récepteur a donc autant d'importance que celle de l'agent chimique et l'interaction nécessite certaines conditions parmi lesquelles la constante de dissociation du constituant du micro-organisme considéré a son importance. Ainsi le groupement du récepteur approprié qui se combine avec les sulfamides a, de toute évidence, une fonction basique (Dervichian : 8). La sulfone-mère, substance plus acide que les sulfamides, se fixerait de façon analogue sur les fonctions basiques du récepteur par son groupement — SO_2^- —. La D.D.S. a un spectre d'activité plus étendu que les sulfamides, puisqu'elle atteint à la foi des germes Gram-positifs et Gram-négatifs ; dans ces conditions, la réaction micro-organisme-agent chimique pourrait faire intervenir aussi les groupements basiques de la molécule bactériostatique.

Ces réflexions sont hypothétiques ; elles supposent que l'agent chimique se fixe sur le micro-organisme à la manière d'un colorant. Elles tendent surtout à montrer que les connaissances sur l'activité des antilépreux au niveau des germes semblent très réduites par rapport à celles qui concernent les sulfamides par exemple.

H. — OXYDO-REDUCTION

Les sulfamides exercent une forte action inhibitrice sur certaines déshydrogénases (Gerundo, cité par Morette : LIV *b*). Ils pourraient encore retrancher la réductone du métabolisme cellulaire, en formant avec les aldéhydes de ce type des bases de Schiff (XIV). On a pensé qu'ils pouvaient aussi bloquer l'oxydation de l'acide ascorbique et inhiber de ce fait la peroxydase sanguine indispensable aux bactéries aérobies. D'une façon plus générale, les sulfamides (et les sulfones dont la structure est voisine) pourraient former une combinaison stable avec un corps servant de transporteur d'hydrogène et provoquer une perturbation du système oxydo-réducteur du micro-organisme (LIV *b*).

En effet Naylor (23) a trouvé une modification profonde de l'activité de la déshydrogénase tissulaire après traitement prolongé par les sulfones. Desforges *et al.* (9) ont observé, chez un malade traité par une sulfone, une anémie hémolytique en relation avec une diminution de l'activité du système glucose-6-phosphate-déshydrogénase et gluthation-réductase.

D'après Bergel (1) l'activité « antioxydante » de la D.D.S. aurait été démontrée par Lips. Bergel, à ce propos, a énoncé toute une théorie assez originale et qui peut se résumer ainsi :

1) On peut transmettre le bacille de Hansen à des rats soumis à une alimentation riche en substances favorisant les oxydations ;

2) Les tissus lépreux, notamment les substances lipoïdiques qu'ils contiennent, recolorent le bleu de méthylène transformé normalement *in vivo* en leucodérivé (cf. Annexe IV) ;

3) La D.D.S. et les composés apparentés 4,4'-diaminés agiraient comme « antioxydants » par leur fonction amine libre, en empêchant la formation de ces graisses ;

4) L'I.N.H., associé à la vitamine E et à la vitamine C, formerait un système « antioxydant » dont l'activité dans la lèpre serait remarquable. Moore et Sharman (22 *bis*) ont confirmé en partie cette théorie.

Un rôle dans le transfert d'hydrogène a été d'autre part attribué au chaulmoogra (c).

1. — CHELATION

L'isoniazide, les thiosemicarbazones, les thiocarbanilides, la D-cyclosérine (23 *bis*) ont en commun la propriété de chelater certains métaux. L'I.N.H., notamment, forme des complexes avec le cuivre, le cobalt, le nickel, le manganèse, le zinc (30). Le Tb I (voir chapitre Tb I) peut être rapproché de la dithizone par ses propriétés complexantes, sur le cuivre en particulier. L'hypothèse a donc été formulée d'un mode d'action de ces substances tuberculostatiques et léprostatiques par formation de chelates avec certains oligo-éléments. En ce qui concerne l'I.N.H., par exemple, ce corps pourrait être en compétition, dans divers systèmes enzymatiques des mycobactéries, avec des vitamines de structure pyridinique (B_6) qui elles aussi, forment des chelates (30).

Le but de ce chapitre a été de mettre en évidence certains problèmes physico-chimiques liés à l'activité biologique des médicaments de la lèpre. Les acquisitions ou les hypothèses sur l'action biochimique de ces substances, telles que leur action sur les systèmes enzymatiques, leur antagonisme avec un facteur indispensable, sont mentionnées dans les études particulières de chaque médicament antilépreux.

(c) Voir chapitre : « Les huiles chaulmoogriques », § « Principes actifs ».

PROPRIÉTÉS PHYSICO-CHIMIQUES

BIBLIOGRAPHIE

(1) BERGEL M. : New lights in leprosy. - *I.J.L.*, 1958, *26*, 64-66. — (2) BOYER F. : Etude du mode d'action de cinq sulfones. - *Thèse Doct. Univ.* (Mention Sciences), Paris, 1951. — (3) BUU-HOI N.P., LE BIHAN H., RAYET P., BRUCKNER P. : *Arch. int. pharmacodyn.*, 1951, *87*, 179-188. — (4) BUU-HOI N.P., XUONG N.D. : *C.R. Acad. Sci.*, 1953, *237*, 498-500 ; *C.A.*, 1954, 3559 e. — (5) BUU-HOI N.P., XUONG N.D., TIEN N.B. : *J. Org. Chem.*, 1956, *21*, 415-418 ; *B.I.P.*, 1956, 3535. — (6) CHAMBON M., POURTOY H. : *Lyon pharm.*, 1956, n° 7 (numéro spécial), pp. 23-28. — (7) DELIWALA C.V., GANAPATHI K., RAJAGOPALAN S. : *Proc. Indian Acad. Sci.*, 1950, 31 A, 21-25 ; *C.A.*, 1950, 7439. — (8) DERVICHIAN D.G. : Physico-chimie de l'action biologique des agents chimiques. - *Exposés Annuels de Biochimie Médicale* (16e série), pp. 185-214. Masson, Paris. — (9) DESFORGES J.F., THAYER W.W., DAWSON J.P. : *Amer. J. Med.*, 1959, *27*, 132-136 ; *I.J.L.*, 1960, 92.

(10) DHARMENDRA, RAJAGOPALAN S. : *Lep. India*, 1945, *17*, 77-84 ; *I.J.L.*, 1946, 181. — (11) EISEMAN B. : *J. Exper. Med.*, 1948, *88*, 189. — (12) ETCHEVERRY V.P. : *Rev. bras. leprol.*, 1939, *7*, 157-164 ; *I.J.L.*, 1940, 540. — (13) GIRARD M., LAROCHE M.J. : *A.P.F.*, 1957, *15*, p. 563. — (14) HINRICHS K., POPPE H., STEYER H. : *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1954, Bd 221, S. 6-13. — (15) HUBLOT M. : Méthodes de mesures des tensions de surface. - *Thèse Doct. Pharm.*, Paris, 1943. — (16) IMAKITA T., KONO M., KAGEYAMA R. : Spectral analysis of chemotherapeutic agents for lepra and tuberculosis. - *Lepro*, 1951, *20*, 114-117 ; *I.J.L.*, 1952, 410. — (17) JARDIN Cl. : L'activité des chaulmoogriques dans la lèpre serait-elle due à une configuration spatiale particulière de leurs acides gras ? - *Méd. trop.*, 1953, *13*, 351-354. — (18) JARDIN Cl. : Observations non publiées, 1953. — (19) KAUFMANN H.P., DESHPANDE M.M. : *Arch. Pharm.*, 1958, 291, 276-288.

(20) KOBAYASHI S., UEHARA K. : Studies on the serum buffer in leprosy. - *Iryo* (Jap.), 1957, 11/7, 580-583 ; *Exc. Med.*, 1959, 13, *6*, XIII, 292. — (21) LEDERER E. : Sur quelques problèmes chimiques concernant la tuberculose. - *Exposés Annuels de Biochimie Médicale* (20e série), 1958, pp. 157-179. — (22) LOVELOCK J.E., REES R.J.W. : Possible site and mode of action of certain lipotropic macromolecules in tuberculosis. - *Nature*, London, 1955, *175*, 161-163 ; *B.I.P.*, 1956, 146. — (22 bis) MOORE T., SHARMAN I.M. : Nutritional studies of isoniazid in rats deficient in vitamin E. - *American Rev. Resp. Dis.*, 1959, *80*, 223-231 ; *I.J.L.*, 1960, 340. — (23) NAYLOR R.F. : *Trans. VII*e *Cong. Intern. Lepr.* (Tokyo), 1958, pp. 82-87 ; *I.J.L.*, 1958, 313-317. — (23 bis) NEUZIL E., BRETON J.C. : Tuberculostatiques et sels de métaux lourds. Complexes métalliques de la D.-cyclosérine. - Société Médicale de l'A.O.F. (Dakar), 18 nov. 1957 ; *Méd. trop.*, 1957, 929. — (24) PARIS R., VAILANT M., BENARD M. : *A.P.F.*, 1952, *10*, 333. — (25) PICART P. : Les thérapeutiques antilépreuses. - *C.R. trimestriels de l'Institut Marchoux* (Bamako), 1960, *1*, n° 1 ; 1960, *1*, n° 2, pp. 32-45, et 1960, *1*, n° 3, pp. 31-49. — (26) POCHARD P. (Pharm.-Col.) : Communication personnelle, 1959. — (27) REITZ H. : *J. Phil. Is. med. Ass.*, 1933, *13*, 511-527 ; *T.D.B.*, 1934, 549 ; *I.J.L.*, 1935, 385. — (28) ROLLIER R. : *Maroc méd.*, 1957, *36*, 1106-1128. — (29) Sister ROSS H. : *Proc. Louisiana Acad. Sc.*, 1938, *4*, 12-20.

(30) SEGONNE J. : Recherches sur l'hydrazide de l'acide isonicotinique et quelques substances pyridiniques d'intérêt biologique. - Drouillard, Bordeaux, 1955. — (31) SMITH, NISHIHARA *et al.* : *Publ. Hlth Rep.*, 1950, *65*, n° 48, 1588-1600 ; *Bull. C.N.R.S.*, 1951, n° 5-6, p. 924. — (32) STANLEY W.M., ADAMS R. : *J.A.C.S.*, 1932, *54*, 1548-1557 ; *B.S.P.*, 1933, 245. — (32 bis) TAMEMASA O., TSUTSUMI S. : *Lepro*, 1959, *28*, 272 ; *I.J.L.*, 1960, 338. — (33) TISSEUIL J. : Tension superficielle et orientation des bacilles de Hansen et Stefansky. - *B.S.P.E.*, 1949, *42*, 144.

CHAPITRE III

THÉRAPEUTIQUES ET SYSTÈME RÉTICULO-ENDOTHÉLIAL

« Une thérapeutique qui aura pour résultat de stimuler la phagocytose pourra être employée utilement. »

L.-R.-M. MONTEL.

En 1911 MONTEL déclarait à une séance de la Société de Pathologie Exotique que les substances capables d'activer la leucocytose avaient un effet favorable sur l'évolution de la lèpre (46). « La lèpre, répondait E. MARCHOUX, est précisément une maladie du phagocyte, du globule blanc mononucléaire, et toute raison qui mobilise les globules blancs mononucléaires provoque l'apparition d'efflorescences lépreuses ; ... mais peu importent les hypothèses, les faits seuls sont à retenir et les succès thérapeutiques de M. MONTEL sont dignes du plus grand intérêt. »

Un des caractères de la lèpre est, en effet, de provoquer une leucocytose fréquente, même en dehors de toute poussée. La monocytose toujours élevée et la présence de bacilles, tant dans les histiocytes qu'à l'intérieur des monocytes, tendent à classer cette affection parmi les réticulo-endothélioses (27) (73).

A. — LE SYSTEME RETICULO-ENDOTHELIAL (S.R.E.)

a) Définition

Pour la clarté de l'exposé, il convient de rappeler sa définition (24). Le système *histiocytaire* (appelé généralement *réticulo-histiocytaire* par les anatomopathologistes, ou *réticulo-endothélial* selon ASCHOFF et LANDAU) se compose :

1) des *histiocytes* (dans le conjonctif sous-épidermique et au voisinage des séreuses), qui, lors de l'inflammation, peuvent se transformer en *macrophages* de diamètre important (CARREL les nomme : tréphocytes ou cellules productrices de tréphones) ;

2) des *monocytes* qui sont les histiocytes du sang. Ils sont arrondis en milieu liquide et, dans les tissus, peuvent prendre la forme d'un histiocyte ou d'un macrophage. L'histiocyte peut également être entraîné dans le flux sanguin et former un monocyte ;

3) de l'*endothélium sinusoïde veineux* qui se rencontre dans la rate et dans la moelle osseuse ;

4) des *cellules réticulées* (organes lymphatiques, rate, moelle osseuse) ;

5) des *cellules de Küppfer* du foie ;

6) des *histiocytes graisseux* (qui sont à l'origine des cellules adipeuses) ;

7) des *cellules adventitielles des capillaires ;*

8) des *cellules de la microglie* (centres nerveux).

Ce sont leurs propriétés physiologiques communes qui permettent de réunir en un groupe cohérent ces éléments disparates qui ont :

— une *fonction métabolique* (lipides, glucides, minéraux, etc.) et *de régulation ;*

— une *fonction cytopoïétique ;*

— et, en ce qui concerne en particulier les maladies infectieuses, une *fonction antixénique* qui s'exerce directement par la phagocytose : les cellules du système ont un pouvoir *macrophage* sur un grand nombre de microbes pathogènes et un pouvoir dit *granulopexique* ou *athrocytaire*, c'est-à-dire une affinité pour les colorants, les colloïdes métalliques électro-négatifs. Chaque groupe de cellules a une fonction plus particulière, mais, s'il y a atteinte d'un fonctionnement dans un groupe, tout autre groupe de cellules peut assumer les autres fonctions (totipotentialité). Cette fonction antixénique s'exerce aussi de manière *indirecte* par l'élaboration *d'anticorps spécifiques*. Ridley (60 *bis*) considère le S.R.E. comme étant le lieu principal de destruction des corps bacillaires dans la lèpre lépromateuse.

b) Lèpre et S.R.E.

Dans la lèpre humaine (56), comme dans la « lèpre » du rat (1), on observe au cours du développement de la maladie, ou plus exactement au cours de la dissémination continue, régulière des bacilles (par opposition à un processus inflammatoire intense), une *monocytose* constante. Dans la lèpre humaine la formule leucocytaire est variable, d'ailleurs, selon l'évolution de la maladie (74) ; elle va de la polynucléose, dans l'exacerbation, à la monocytose, à la lymphocytose dans les périodes d'apaisement. Chez le rat, quand l'infection est générale, on voit apparaître de grands histiocytes qui portent le bacille le long des vaisseaux sanguins, le long des faisceaux nerveux, peut-être aussi dans le courant lymphatique (43). Mis en présence de bacilles de Hansen ou de bacilles de Stéfansky, les leucocytes du lépreux ont un pouvoir phagocytaire qui serait variable selon les types de lèpre : très élevé chez les lépromateux, moyen chez les tuberculoïdes, faible chez les témoins sains (étude faite sur des suspensions de nodules) (35) (36).

Aspect théorique.

L'atteinte du système réticulo-endothélial est presque constante au cours de certaines maladies — de façon primitive et directe dans la leishmaniose, la trypanosomiase, la lèpre (8).

En 1937 Ciaccio (25), examinant l'exsudat obtenu au moyen d'application de cantharides à des lépreux de différentes formes, observe une prédominance d'histiocytes dans les cas où la défense de l'organisme est évidente, et une prédominance de granulocytes dans les formes de moindre résistance.

Les expériences de Balina (5) sur le blocage du système réticulo-endothélial chez le lépreux, celles d'Ogata (54) sur les modifications histologiques et immuno-allergiques dans l'infection murine, tendent à classer la lèpre humaine et la « lèpre » du rat en deux types distincts :

1) *hyperfonctionnement du S.R.E.*, type de haute résistance correspondant à la forme tuberculoïde (54) (1 *bis*), mais rencontré aussi dans la forme lépromateuse à évolution favorable (5). On y trouve des régressions spontanées, et les traitements (sulfones, Tb I, chaulmoogra) ne feraient qu'accélérer l'évolution favorable (Balina) ;

2) *hypofonctionnement modéré du S.R.E.*, type de résistance faible correspondant, du moins chez le rat, à la forme lépromateuse (54). L'inhibition du S.R.E. par la cardiolipine entraînerait, dans la « lèpre » de la souris, la formation de foyers lépreux typiques (1 *bis*).

c) Exploration du S.R.E.

1) *Fiche réticulo-endothéliale (F.R.E.)*. On pouvait s'attendre à rencontrer dans la lèpre des modifications importantes des euglobulines.

Dès 1924, Schöbl et Basaca (65), au moyen d'un test à l'eau distillée, trouvaient trente-cinq sérums de lépreux positifs sur trente-cinq. Sr Ross (61) (62), sur cent cinquante-deux cas de lèpre, a constaté que cent quatre sérums contenaient un taux d'euglobulines supérieur à la normale. Des observations du même ordre ont été faites ensuite par Pozzo et Hofmann (57), notamment sur les formes lépromateuses. L'électrophorèse, d'après Bechelli et Fiorillo (7), mettrait en évidence l'hyperstimulation du S.R.E.

L'exploration du S.R.E. est pratiquée depuis plusieurs années selon les données de Sandor, Cattan et Weill-Fage, revues par Vargues (77). Peu d'études sur la « fiche réticulo-endothéliale » (F.R.E.) ont été faites chez le lépreux. D'après Vargues (77) la fiche du lépreux serait du type II, c'est-à-dire : augmentation *légère* des γ-euglobulines, avec déplacement vers la région alcaline. Toutefois, l'interférence presque constante de la lèpre avec des parasitoses telles que le paludisme diminue sérieusement l'intérêt de cette « fiche ». De plus, il semble que la F.R.E. traduirait plutôt les modifications spléniques et hépatiques que celles du tissu conjonctif sous-cutané ; or, dans la lèpre, c'est précisément ce tissu qui subit l'atteinte la plus prononcée.

2) *Test d'Adler et Reimann*. Les cellules du S.R.E. présentent la particularité de fixer les colloïdes chargés négativement, tels que l'encre de Chine, certains colorants. On peut mettre en évidence ce pouvoir colloïdopexique par le test d'Adler et Reimann, qui permet d'apprécier la rapidité avec laquelle le rouge Congo peut disparaître du sang (26). Or, dans les formes sévères de lèpre, le tissu lépreux fixe vraiment peu de colorant et ce test est d'autant plus abaissé que la maladie est plus grave (hypofonctionnement du S.R.E. [11]).

La lèpre affecte de préférence les tissus riches en réticulo-endothélium, ceux de l'œil y compris (63). Les altérations de la pigmentation dans la lèpre pourraient s'expliquer par une action réticulo-endothéliale (migration du pigment en particulier [63]) ; la dyschromie des taches tuberculoïdes pourrait donc être — conséquence indirecte de l'atteinte bacillaire — provoquée par une hyperactivité du S.R.E.

d) Activation et blocage du S.R.E.

En injectant certaines substances colloïdales à doses faibles, on peut activer le S.R.E. Au contraire, l'injection de doses élevées peut provoquer le « blocage » du S.R.E., donc la diminution du pouvoir phagocytaire. En 1937 Grall (30) étudie par ce procédé l'évolution de la « lèpre » du rat après « blocage » du S.R.E. au moyen de carmin, d'encre de Chine, de carbone animal : aucune modification importante n'est observée. Il est vrai que le « blocage » est souvent peu efficace, l'injection de ces substances pouvant en particulier entraîner la prolifération de cellules endothéliales précédemment au repos (26) ; et le soi-disant blocage peut aboutir à un équilibre par compensation. Le S.R.E. est un système très souple.

En 1949 ces essais sont repris par Mauri et Hadler, qui étudient l'action de doses élevées et de doses faibles de bleu de trypan et d'encre de Chine sur l'évolution de la « lèpre » murine. Ces auteurs aboutissent aux conclusions suivantes (44) :

1) les fortes doses de colloïdes électronégatifs (« blocage ») sont retenues par les cellules du S.R.E. qui voient leurs activités colloïdopexique et phagocytaire diminuées avec, en parallèle, un effet inhibiteur sur le développement de l'infection ;

2) de faibles doses, au contraire, de ces colloïdes entraînent une stimulation fonctionnelle du S.R.E. avec prolifération des cellules, chacune de ces cellules présentant des activités normales. Dans ces conditions, la *maladie progresse rapidement.*

En effet, les bacilles de Stéfansky, comme les bacilles tuberculeux (Suter : 70), ne peuvent se multiplier qu'à l'intérieur des macrophages du S.R.E. ; il en est probablement de même pour les bacilles lépreux humains (Suter : 70) (Hanks : 33). C'est à l'intérieur de ces cellules qu'on observe le développement de la globie (Chaussinand). Donc si, en thérapeutique, on a recours aux colloïdes dans le but de stimuler la défense de l'organisme (60), on risque d'aboutir par simple stimulation du S.R.E., à la multiplication des bacilles et à leur diffusion par l'intermédiaire des macrophages circulants. On n'est pas certain d'accroître le système de défense en le stimulant ; au contraire, on peut aboutir au phénomène inverse.

L'activation du S.R.E. peut aussi se concevoir dans le sens d'un accroissement du pouvoir phagocytaire des macrophages. Les relations qui existent entre cellules du S.R.E. et mycobactéries, et, *a fortiori,* entre cellules du S.R.E. et bacilles lépreux, que ce soit dans le sens de la multiplication des bacilles ou au contraire de leur catabolisme par phagocytose, sont mal connues : on ignore, par exemple, le rôle de cette substance de nature polyosidique décelable tout autour des bacilles intracellulaires, particulièrement là où ceux-ci sont concentrés (21). Les macrophages ont, dans l'évolution de la lèpre, une fonction de tout premier plan ; ils seraient aussi à l'origine de la sécrétion de tréphones (Carrel cité par Delbarre : 26), et des tréphones auraient été trouvées dans les lépromes (12).

L'élaboration des anticorps est en relation avec l'activité du S.R.E. ; différentes théories attribuent leur synthèse aux lymphocytes ou aux

plasmocytes, ou encore à la fois aux cellules du S.R.E. et aux lymphocytes (26) (8) (7). Les animaux a S.R.E. stimulé sont capables de répondre par une production accrue d'anticorps (32). En ce qui concerne le groupe d'anticorps responsable de l'immunité contre la lèpre, on est réduit à des hypothèses : aucun test ne permet actuellement de les titrer et même de dire s'ils sont présents. Toutefois, a propos du bacille de Stéfansky, il a été dit que chez la souris le S.R.E. était en relation avec la force de l'immunité (48).

B. — ESSAIS THERAPEUTIQUES LIES AU S.R.E.

Montel (46) injectait, au voisinage des lésions lépreuses, de l'huile d'olive iodoformée qui, disait cet auteur, est prise en charge par les phagocytes ; ceux-ci transportent l'iodoforme à travers les tissus et englobent les bacilles ; ils ont une double action, chimique d'abord, puis biologique en détruisant les bacilles phagocytés. Quelques années plus tard, les léprologues vont expérimenter certains colloïdes électronégatifs dans le double but de stimuler le S.R.E. et de transporter au niveau des bacilles une substance a action chimiothérapique présumée.

a) Produits chimiques colloïdaux

— *L'antimoine colloïdal*, dont Cawston s'était fait le promoteur (17), eut un certain succes (2) (6) ; associé ou non aux chaulmoogriques, il avait l'inconvénient de nécessiter un contrôle de l'albuminurie. D'autres essais ont été faits avec le *sulfure d'antimoine colloïdal* (19) et avec l'*or colloïdal* (64), ou encore avec des colloïdes de synthèse (76).

L'action de l'encre de Chine sur le S.R.E. étant connue, on essaie dans la lèpre, sans résultat, le *carbone intraveineux* (75) ; de plus, les particules de charbon animal injectées, qui atteignent parfois 30 µ, risquent de léser les poumons, les capillaires (30).

b) Colorants

A cette période qui précède immédiatement l'ère des sulfamides, la chimiothérapie est encore dominée par les travaux d'Ehrlich sur les colorants : le bleu de méthylène présente l'étonnante propriété de colorer électivement les lésions lépreuses et les essais thérapeutiques s'orientent vers les colorants antiseptiques qui se fixent aisément, *in vitro*, sur les bacilles. Le *bleu de trypan* présente, en outre, la propriété d'être actif sur le S.R.E. (58) (14) ; malgré les résultats favorables rapportés par Ryrie, Montel renonce au bleu de trypan qui provoque des néphrites ; ces accidents sont peut-être dus aux impuretés (47). Les colorants étaient tombés dans l'oubli pendant une vingtaine d'années lorsque, au Congrès de Tokyo, Miyasaki (45) présenta des résultats thérapeutiques intéressants obtenus à l'aide d'un colorant nommé *Neocyancor*. Cette substance, de la série des cyanines, fait partie d'un groupe de colorants « sensibilisant l'organisme au rayonnement infra-rouge » ; Miyasaki pense que ce type de colorant sensibilise l'organisme humain au rayonnement solaire, l'aidant ainsi à « promouvoir la fonction vitale ». Le traitement dure au maximum deux semaines, a des doses infinitésimales (1 mg ou moins) ; un traitement prolongé risque de provoquer une aggravation. Ces conditions étant respectées, l'auteur rapporte, sur quatre cent vingt-sept cas de lèpre, 70 p. 100 d'améliorations marquées ou légères, et propose le

Neocyancor comme thérapeutique adjuvante. Dans la « lèpre » murine Chao a observé, avec ce colorant, un effet suppressif à court terme et aggravant à long terme (20).

c) Substances biologiques

1) Histamine.

Les sujets lépreux ne réagissent pas à l'injection intradermique d'histamine ; le test à l'histamine sert d'ailleurs au diagnostic précoce de la maladie (V). Le taux sanguin d'histamine est plus élevé chez le lépreux que chez le non-lépreux, et plus élevé dans la forme tuberculoïde que dans la forme lépromateuse (28) ; dans les lésions tuberculoïdes actives se trouveraient des taux d'histamine jusqu'à neuf fois plus élevés que dans la peau saine (22) (23). Les injections I.D. d'histamine permettraient de guérir des lésions de type tuberculoïde (3).

Or, l'histamine aurait une action stimulatrice sur le tissu réticulo-endothélial (26) ; à faibles doses, par exemple, elle permettrait au rat d'accroître sa résistance à l'infection palustre, alors qu'avec des doses plus élevées on observerait le phénomène inverse, c'est-à-dire l'inhibition des mécanismes de défense (55).

Toutefois, Halpern (32) discute ces propriétés attribuées à l'histamine. Dans la lèpre l'histaminothérapie a été pratiquement limitée au traitement des névrites et des douleurs articulaires (66) (31).

2) Choline et autres.

En 1953, Heller montrait, au moyen d'un traceur radioactif, que la choline stimulait le S.R.E. (24). Les travaux effectués au cours de ces dernières années, notamment par Menkin, par Pomerat, ont fait connaître des substances diverses capables d'activer le S.R.E.,

— soit en augmentant la *production* de macrophages : c'est le cas du « *macrophage promoting factor* » (M.P.F.) trouvé dans le sang du lapin, de la *leucotaxine*, du « *leucocytosis promoting factor* »,

— soit en activant ce que Bessis nomme la *capacité athrocytaire* (pouvoir granulopexique sur les colloïdes électronégatifs) ; c'est le cas de l'histamine.

L'activité de ces différentes substances n'est pas exactement superposable ; ainsi la *choline* ou la *lécithine* (parfois associée à du cholestérol) permet de transformer *in vivo*, chez le rat, des fibres musculaires striées en *histiocytes-macrophages*. Chevremont (24) a montré que, dans la *tuberculose*, la réaction cellulaire (cellules épithélioïdes et cellules géantes) se produisait en deux temps : le premier serait marqué par l'immigration de cellules histiocytaires, probablement sous l'influence de *choline* libérée à partir d'éléments tissulaires ; dans un second temps, les éléments chimiques apportés par les bacilles imposeraient aux cellules histiocytaires le type particulier à cette infection. Les expériences de Biozzi *et al.* (9) sur la tuberculose expérimentale ont montré qu'il y avait tout d'abord accroissement de l'activité granulopexique du S.R.E. puis, dans un deuxième temps, diminution de cette activité, la diminution étant en rapport avec l'étendue des lésions.

On observe un phénomène analogue dans les lésions lépromateuses :

tout d'abord une hyperplasie élective des cellules du S.R.E. qui entourent les capillaires, suivie d'une réaction lymphocytaire secondaire (49) ; les bacilles lépreux sont phagocytés par les histiocytes. Dans un deuxième temps, une dégénérescence graisseuse prend place et l'on observe la formation d'une graisse neutre, de vacuoles (34) : ce sont les cellules lépreuses typiques, spumeuses, décrites par Virchow (foamy cells).

A une époque ou leur action sur le S.R.E. n'était pas connue, la *choline*, le *cholestérol*, la *lécithine* ont servi à préparer une série de complexes (78) (a) : l'association de ces substances aux acides gras de la série chaulmoogrique paraissait présenter un intérêt thérapeutique. Mais ces complexes, peu stables, ont été abandonnés.

Parmi les nombreuses substances expérimentées, les hormones en particulier, certains stéroïdes ont une action stimulante sur le S.R.E. L'oestradiol et le diéthylstilboestrol seraient actifs, mais uniquement chez la souris (32). Une stimulation durable est d'ailleurs obtenue avec certaines mycobactéries, le B.C.G. en particulier (32) ; par la genèse des anticorps, la thérapeutique vaccinale paraît liée au S.R.E.

3) Sérum de Bogomoletz.

L'auteur en donnait la définition suivante (4) : « Sérum qui, par sa préparation et la qualité de ses anticorps ou *cytotoxines* (substances agressives vis-à-vis des cellules), a pour fonction essentielle de stimuler à *faible dose* le système réticulo-endothélial qu'il inhibe à fortes doses ». Le sérum de Bogomoletz augmenterait nettement la mise en circulation des monocytes et surtout des histiocytes (18) ; il aurait un effet favorable sur la cicatrisation (42) dans les troubles trophiques des membres inférieurs (41). Mais les essais de ce sérum dans la lèpre, en U.R.S.S., se sont montrés décevants (LXXVII).

d) Chaulmoogra

Dès 1925 Read (59) étudie l'action physiologique de l'huile et des esters de chaulmoogra chez le lapin : aux doses thérapeutiques le sang montre un accroissement net et spécifique de la leucocytose, que les autres huiles ne permettent pas d'obtenir ; le pourcentage des monocytes s'accroît et la ponction cardiaque montre de nombreux macrophages ; le foie, de son côté, à été privé de cellules endothéliales. Brandberg (13), reprenant ces expériences à la fois chez le lapin et chez l'homme, conclut à une lymphocytose et une thrombocytose très prononcées ; vraisemblablement, il se produit une suractivité fonctionnelle aussi bien des organes producteurs de lymphocytes que de certaines parties de la moelle osseuse (mégacaryocytes). Quelques années plus tard, Nolasco (50) (51) (52) (53) injecte des chaulmoogriques au singe par les voies intradermique, sous-cutanée, intramusculaire et autour des troncs nerveux : le médicament, observe cet auteur, est pris en charge par les monocytes et, par le canal des voies lymphatiques, gagne les ganglions les plus proches. Sugai (69), récemment, a confirmé la présence de chaulmoogra dans les ganglions lymphatiques des lépreux traités. Tanimura, Kamihara *et al.* (71) montrent que l'huile d'Hydnocarpus inhibe, chez le rat inoculé avec le bacille de Stéfansky, la formation de tissu granuleux ; or on sait

(a) Voir aussi chap. « Les huiles chaulmoogriques ».

que le tissu granuleux est formé de différentes cellules d'origine réticulo-endothéliale, et particulièrement des histiocytes. En 1953 Tanimura *et al.* (72) concluaient que, dans la lèpre humaine comme dans la « lèpre » murine, l'huile de chaulmoogra, ainsi que la cépharantine, stimulaient la résistance de l'organisme et produisaient un effet favorable dans le traitement. En 1955 Gözsy et Kató (29) (38), au cours d'une expérimentation sur les substances susceptibles de stimuler le S.R.E., étudient l'action des dérivés chaulmoogriques ; ceux-ci provoqueraient une activité phagocytaire intense des cellules endothéliales des capillaires. En examinant la phagocytose de particules d'encre de Chine, ces auteurs trouvent une activité parallèle de l'huile de chaulmoogra et de l'histamine sur le S.R.E. ; l'action de l'huile ne serait pas directe, mais provoquée par une libération d'histamine. Les substances antihistaminiques auraient une action inhibitrice sur ce phénomène. Ces auteurs décrivent l'année suivante (39) l'action nette de l'histamine — et des antihistaminiques — sur la phagocytose du B.C.G. par les monocytes ; ces mêmes substances n'auraient aucune action sur la phagocytose des bacilles de Stéfansky, le tissu lépromateux du rat venant interférer. Kató (37) aurait ensuite réussi, au moyen d'un antihistaminique et d'un composé inhibiteur de complément, à supprimer la résistance naturelle du cobaye à Myc. lepræmurium.

Alors que l'action stimulatrice de l'histamine sur le S.R.E. est discutée, celle des antihistaminiques en tant que substances favorisant l'infection est généralement admise (68). D'autre part, l'histamine et les chaulmoogriques présentent des propriétés pharmacodynamiques suffisamment différentes, tant sur le tube digestif que sur la tension artérielle (79), pour qu'une partie de la théorie de Kató et Gözsy soit discutée.

Si l'on admet toutefois une action stimulatrice des chaulmoogriques sur le S.R.E., on peut entrevoir une explication à leur activité dans la lèpre. En effet, dans la forme tuberculoïde où le système de défense histiocytaire est déjà efficace, des injections intradermiques de chaulmoogra pourraient stimuler le conjonctif sous-cutané, les capillaires ; des injections intraveineuses activeraient par surcroît les cellules R.E. du foie, de la rate, de la moelle ; le système serait, de cette façon, mieux mobilisé pour produire la fonte des lésions. Dans la forme *lépromateuse active,* au contraire, le développement trop rapide de l'activité histiocytaire pourrait être contre-indiqué : les bacilles nombreux, se multipliant dans les macrophages, peuvent passer dans la circulation sanguine et créer d'autres foyers au niveau des parois des capillaires qui les arrêtent, comme l'ont montré Mauri et Hadler sur la « lèpre » murine (44).

La fréquence des poussées aiguës après traitement chaulmoogrique serait en faveur de cette thèse. Pour éviter la multiplication bacillaire il est nécessaire de faire appel aux composés bactériostatiques. De cette façon pourrait être envisagée une synergie, constatée d'ailleurs, entre chaulmoogriques et sulfones, entre chaulmoogriques et thiourées substituées.

On peut rapprocher des études de Kató et Gözsy celles de Buu-Hoï et Ratsimamanga (15) (16) sur les acides gras α,α-disubstitués : ces auteurs ont montré qu'un acide ramifié de la série cyclopenténique, l'acide α,α-diméthylchaulmoogrylacétique, provoquait l'augmentation de l'indice monocytes/lymphocytes chez le cobaye et la formation de lésions à cellules

géantes du type Langhans. D'autres acides gras ramifiés, tels que l'acide α,α-diméthylstéarique, ont des propriétés semblables et font partie d'un groupe de substances susceptibles de provoquer des lésions de type tuberculeux.

De nouveaux essais sont nécessaires avant de conclure à une action des chaulmoogriques sur le S.R.E. Si ces dérivés obéissent à la règle habituelle — c'est-à-dire : activation à petites doses, blocage à hautes doses — il semble qu'un doute subsiste ; en effet, les meilleurs résultats thérapeutiques s'observent avec des doses considérées comme élevées, « lorsque l'organisme est saturé de chaulmoogra » (Schujman). Toutefois, chez l'animal, l'injection de doses répétées d'huile de chaulmoogra *nitrée* provoque un blocage du tissu R.E. [Vigne, Vignoli *et al.* (b *bis*)].

e) Médicaments antilépreux divers

Le Tb I présenterait la propriété d'activer la phagocytose *in vitro* et *in vivo* (b) ; d'une façon générale certains dérivés de la thiourée (ex. : la thiosinamine) provoqueraient une hyperleucocytose (LXVIII). On a attribué également aux sulfones une action sur le S.R.E. : activation par de faibles doses, blocage par de fortes doses (Rodriguez) (b).

La *cyclosérine* aurait une action indirecte sur le S.R.E. traduite par des modifications cytologiques nettes : cellules géantes remplaçant les cellules spumeuses, aspect épithélioïde des cellules de Virchow (Rollier-Reboul) ; d'autres antibiotiques tels que pénicilline, tétracycline, streptomycine ne font pas varier l'activité phagocytaire (67).

La stimulation du S.R.E. serait également induite par *l'asiaticoside* et les acides triterpéniques des extraits de *Centella* (10) ; ces substances, qui n'ont pas été admises d'emblée dans la thérapeutique de la lèpre, ont trouvé une application dans le traitement des ulcères de jambe rebelles (Boely-Ratsimamanga).

Selon Perutz (LXVIII), la salsepareille, « utile dans le traitement de la syphilis » agirait par stimulation du mécanisme de défense. Une salsepareille a été préconisée récemment au Maroc dans le traitement de la lèpre (cf. chapitre « Drogues végétales »).

f) Détergents et produits de synthèse

Les expériences récentes de Kató et Göszy (40) tendent à montrer que le *Triton A 20* (détergent non ionique) et le 1,4-diméthyl-7-isopropyl-bicyclo-décapentane sont actifs sur le S.R.E. Ces deux produits, inactifs *in vitro*, seraient actifs *in vivo* sur la tuberculose expérimentale. Ces études sont à rapprocher de celles des expérimentateurs japonais sur les détergents non ioniques (Macrocyclon), le Triton WR 1339, inactifs eux aussi *in vitro* et actifs sur la tuberculose expérimentale de la souris ; cette nouvelle série de corps agirait uniquement sur les bacilles contenus dans les monocytes (cf. chapitre « Agents chimiques divers »).

(b) Voir les chapitres : « Composés organiques du soufre » (§ Tb I) et « La D.D.S. et ses dérivés ».

(b *bis*) Vigne (P.), Vignoli, Ct Bonnet, Tivollier, *Marseille Méd.* 1938, *38*, 385-388.

Il est possible que, dans les années à venir, la thérapeutique de la lèpre s'éloigne quelque peu des bactériostatiques stricts pour accorder davantage d'importance aux substances agissant sur la dynamique de la défense ; à défaut de vaccin au sens pastorien du mot, il est permis d'entrevoir l'action de substances naturelles ou synthétiques sur les systèmes de défense. Cette forme de thérapeutique, *a priori* non spécifique, peut être aussi envisagée pour d'autres maladies mycobactériennes et, d'une façon plus générale, pour les affections en relation avec le système réticulo-endothélial.

———— o ————

SYSTÈME RÉTICULO-ENDOTHÉLIAL

BIBLIOGRAPHIE

(1) Afanador A. : *B.S.P.E.*, 1935, *28*, 67 ; *B.I.P.*, 1935, 697. — (1 bis) Akasaki K., Kojima M., Miyakawa K. *et al. : Tohoku J. Exper. Med.*, 1959, *70*, 325-334 ; *I.J.L.*, 1960, 343. — (2) Archibald R.G. : *J. Trop. Med.*, 1921, 21, 277 ; *B.I.P.*, 1922, 251. — (3) Arguelles-Casals M.P. : Amélioration considérable d'une lésion cutanée de lèpre tuberculoïde par les injections intradermiques d'histamine. - *Bull. Soc. franç. Derm. et Syph.*, 1951, p. 231. — (4) Aubertin E., Riviere J., Ribeyre P. : *J. de Médecine de Bordeaux*, 1953, n° 4, 528. — (5) Balina L.M. : El sistema reticulohistiocitario en el mecanismo terapeutica de la lepra. - *Thèse Doct. Med.* Buenos-Aires, 1952 ; *I.J.L.*, 1953, 122. — (6) Barret-Heggs T. : *British Med. J.*, 1923, 23, dec., 1253 ; *B.I.P.*, 1924, 168. — (7) Bechelli L.M., Fiorillo A.M. : *Mem. VI^e Cong. Intern. Lepr.* (Madrid), 1953, pp. 496-500. — (8) Bessis M. : Traité de cytologie sanguine. - Masson, Paris, 1954. — (9) Biozzi G., Benacerraf B. *et al. : Ann. I.P.*, 1954, *87*, 290-300.

(10) Boiteau P., Nigeon-Dureuil M., Ratsimamanga A.R. : Contribution à l'étude de l'action de l'asiaticoside sur le tissu réticulo-endothélial. - *C.R. Acad. Sci.*, 1951, *232*, 760-762. — (11) Bosco I., Berna P. : Sistema reticulo istiocitario e lepra. - *Boll. Sez. reg. Soc. italiana Dermat. e Sifil.*, 1937, *16*, 158-159 ; *I.J.L.*, 1940, 121. — (12) Braga A. : Sobre a presença de trephonas de Carrel no extracto de lepromas. - *Bol. Institut. Vital* Brazil, 1939, déc. ; *B.I.P.*, 1941, 18. — (13) Brandberg O. : *C.R. Soc. Biol.*, 1927, *97*, 1637. — (14) Buker R.S. : *Lep. India*, 1935, *7*, 109 ; *I.J.L.*, 1937, 122. — (15) Buu-Hoi N.P., Ratsimamanga A.R. : *C.R. Soc. Biol.*, 1943, *137*, 189. — (16) Buu-Hoi N.P., Ratsimamanga R. : *C.R. Soc. Biol.*, 1943, p. 362. — (17) Cawston F.G. : *British Med. J.*, 1920, 2, 76 ; *B.I.P.*, 1921, 381, et *J. Trop. Med. and Hyg.*, 1922, *25*, 27 ; *B.I P.*, 1922, 251. — (18) Ceccarini F., Zuccharini N. : *Annali Italiani di Derm. e Sifil.*, 1953, *8*, 1, 10-16. — (19) Chala Ignacio : *Rev. Fac. Med. Bogota*, 1942, juillet, 1-12 ; *T.D.B.*, 1943, 248.

(20) Chao Y. : Treatment of murine leprosy with a light sensitive dye neocyancor 12. - *Lepro*, 1958, *27*, 275-282 ; *I.J.L.*, 1959, 412. — (21) Chatterjee K.R., Ray H.N., Mukerjee N. : *Bull. Calcutta Sch. Trop. Med.*, 1956, *4*, 73-74. — (22) Chatterjee M.L., Sen N. : *Bull. Calcutta Sch. Trop. Med.*, 1956, *4*, 126-127 ; *I.J.L.*, 1958, 182. — (23) Chatterjee M.L., Sen N.R. *et al. : Bull. Calcutta Sch. Trop. Med.*, 1956, *4*, 71-73 ; *I.J.L.*, 1958, 182. — (24) Chevremont M. : Cytologie et histologie. - Desoer, Liège, 1955-1956. — (25) Ciaccio I. : *Pathologica*, 1937, *29*, 496-501 ; *I.J.L.*, 1940, 121. — (26) Delbarre F. : Généralités sur la biochimie du système réticulo-endothélial - in « Pathologie chimique », de M. Polonovski. Masson, 1952, t. II, pp. 989-997. — (27) Flandin C., Basset A. *et al. :* Importance de la monocytose dans l'évolution de la lèpre. - *Ann. Dermat. Syph.*, 1945, 14 juin, p. 198. — (28) Gokhale B.B. : Histamine in the blood of leprosy. - *Lep. Rev.*, 1958, *29*, 155-157 ; *I.J.L.*, 1960, 404. — (29) Gözsy B., Kato L. : Studies on the effects of phagocytic stimulation on microbial disease. - XI. Action of chaulmoogra derivatives on the endothelial skin vessels. - *I.J.L.*, 1955, *23*, 406-411.

(30) Grall A. : *B.S.P.E.*, 1937, *30*, 636. — (31) Guillen J., Rodrigo M. : Histaminoterapia en lepra. - *Fontilles*, 1945, *2*, 175-178 ; *I.J.L.*, 1947, 130. — (32) Halpern B.N. : The role and function of the R.E. system in immunological process. - *J. Pharm. London*, 1959, *11*, 321-338. — (33) Hanks J.H. : *I.J.L.*, 1954, *22*, 12-15. — (34) Harada K. : *Lepro*, 1955, *24*, 277-282 ; *I.J.L.*, 1956, 238. — (35) Hayashi Y. : Phagocytosis of leucocytes lepers body against leprosy bacilli and other acid fast bacilli. - *VI^e Cong. Intern. Lepr.* (Madrid), 1953, résumés, p. 112. — (36) Hayashi Y. : Phagocytosis by the leucocytes originating in leprosy patients of leprosy bacilli. -

VII[e] Cong. Intern. Lepr. (Tokyo), 1958, abst. p. 43. — (37) KATO L. : *I.J.L.*, 1957, *25*, 193-205. — (38) KATO L., GÖZSY B. : Studies on the effects of phagocytic stimulation on microbial disease. - XII. Action of chaulmoogra oil on the reticulo endothelial system. - *I.J.L.*, 1955, *23*, 413-417. — (39) KATO L., GÖZSY B. : *I.J.L.*, 1956, *24*, 447-456 ; *B.I.P.*, 1958, 1952.

(40) KATO L., GÖZSY B. : Experiments on the mechanism of action of Triton A-20 and 1,4-dimethyl-7-isopropyl bicyclo-decapentane. - *Amer. Rev. Tuberc.*, 1957, *75*, 684-687. — (41) KOHEN I. : *Bull. Soc. franç. Derm. et Syph.*, 1955, oct., p. 102. — (42) LOISELEUR J. : *Ann. I.P.*, 1956, *91*, 445-457. — (43) MARCHOUX E., CHORINE V., KOECHLIN D. : *Ann. I.P.*, 1937, *59*, 549-576. — (44) MAURI A.C., HADLER W.A. : Açao dos coloides electro-negativos sobre a evoluçao da lepra murina. - *Rev. bras. leprol.*, 1950, *18*, 155-177 ; *B.I.P.*, 1952, 1178. — (45) MIYASAKI M. : The effects of Photosensitizing Dyestoff, Neocyancor, on leprosy. - *Lepro*, 1958, *27*, 367, et *Trans. VII[e] Cong. Intern. Lepro.* (Tokyo), 1958, p. 292 (Discussion). — (46) MONTEL M.L.R. : *B.S.P.E.* 1911, *4*, 48. — (47) MONTEL R. : *B.S.P.E.*, 1935, *28*, 616-626. — (48) NISHIMURA S., KODAMA M. : *Lepro*, 1957, *26*, 266-272. — (49) NOEL R., Sœur MARIE-SUZANNE : *I.J.L.*, 1949, *17*, 61-64 ; *B.I.P.*, 1951, 801.

(50) NOLASCO J.O. : *J. Phil. Is. med. Ass.*, 1932, *12*, 147 ; *B.I.P.*, 1933, 836. — (51) NOLASCO J.O. : *J. Phil. Is. med. Ass.*, 1933, *13*, 552-557 ; *T.D.B.*, 1934, 547. — (52) NOLASCO J.O. : *I.J.L.*, 1934, *2*, 159-175. — (53) NOLASCO J.O. : *J. Phil. Is. med. Ass.*, 1934, *14*, 421 ; *I.J.L.*, 1935, 514. — (54) OGATA T. : On the disease types of leprosy studied from the basis of experimental pathology. - *I.J.L.*, 1958, *26*, 427 (résumé). — (55) PAUTRIZEL R., DARGELOS R., LAFLAQUIERE F. : Stimulation des mécanismes de défense du rat par de faibles doses d'histamine. - *Bull. Soc. Pharm.* Bordeaux, 1958, *97*, 202-206. — (56) PESCHKOWSKY G.W. : *I.J.L.*, 1934, *2*, 129 ; *B.I.P.*, 1935, 696. — (57) POZZO C., HOFMANN M.F. : *Gior. italiano Dermat. e Sifil.*, 1955, *96*, 403 ; *I.J.L.*, 1957, 301. — (58) RAO G.R. : *Lep. Rev.*, 1935, *6*, 4 ; *I.J.L.*, 1935, 512. — (59) READ B.E. : The nature of the leucocytosis induced in the rabbit by the administration of chaulmoogra oil and its derivatives. - *T.D.B.*, 1925, p. 851 (résumé).

(60) RIBEIRO ARANTES F. : *Rev. bras. leprol.*, 1938, *6*, 113 ; *I.J.L.*, 1940, 122. — (60 bis) RIDLEY D.S. : *Lep. Rev.*, 1960, *31*, 189-192 ; *T.D.B.*, 1960, 1176 ; *I.J.L.*, 1960, 489. — (61) ROSS H. (Sister) : *I.J.L.*, 1943, *11*, 23-26. — (62) Sister ROSS H. : *I.J.L.*, 1949, *17*, 237-246 ; *B.I.P.*, 1951, 807. — (63) SANTONASTASO A. : *Giorn. italiana Mal. exot. Trop. Ig. colon.*, 1937, *15*, 81-84 ; *I.J.L.*, 1940, 121. — (64) SATO : Coloidal gold solution for local injection. - *7[e] Ann. Meet. Jap. Ass. Lep.*, Okayama, 1934. — (65) SCHÖBL O., BASACA : *Philipp. J. Sci.*, 1924, *25*, 1-9. — (66) SCHUJMAN S. : *Semana med.*, 1938, *45*, 436-438 ; *I.J.L.*, 1939, 120. — (67) SEWELL I.A., NICOL T. : *Nature* (London), 1958, 181/4624, 1662. — (68) SMULDERS J. : Action des antihistaminiques de synthèse sur le système R.E. chez la grenouille. - *C.R. Soc. belge Biologie*, 1950, p. 154. — (69) SUGAI K. : *Lepro*, 1958, *27*, 215-227 ; *I.J.L.*, 1960, 403.

(70) SUTER E. : *I.J.L.*, 1954, *22*, 1-11. — (71) TANIMURA T., KAMIHARA, NISHIMURA S. : *Igaku to Seibutsugaku* (Med. and Biol.), 1947, *10*, 108-109. — (72) TANIMURA T., NISHIMURA S., KONO M. : *Med. J. Osaka Univ.*, 1953, 3, 685-694 ; *I.J.L.*, 1954, 372. — (73) TILDEN L.R. : *Amer. J. Clin. Path.*, 1945, 15, 165. — (74) TORRES O., FIGUEIREDO J. : Formula leucocytaria na lepra. - *Trab. I. Cong. Reg. Med. Bahia*, 1937, pp. 262-264 ; *I.J.L.*, 1940, 122. — (75) VAN BREUSEGHEM R. : *Ann. Soc. belge Méd. trop.*, 1936, *16*, 537-547. — (76) VAN BREUSEGHEM R. : *I.J.L.*, 1937, *5*, 73-75. — (77) VARGUES R. : *Biologie Médicale* (Specia, Paris), 1955, n° 3, 245-297. — (78) WAGNER-JAUREGG Th., ARNOLD H. : *Ber. dtsch. Chem. Ges.*, 1937, *70*, 1459-1462 ; *B.S.C.F.* (Doc.), 1938, 206. — (79) ZUNZ E. : Eléments de pharmacodynamie spéciale, tome 2, p. 1150. Masson, Paris, 1932.

CHAPITRE IV

L'ALIMENTATION ET LA LÈPRE

« En 1172, la Bretagne fut ravagée par la famine et par la lèpre... »

ALIBERT.

« Il n'est pas douteux qu'à l'époque actuelle, comme au Moyen Age, les classes ou les races dont la ration alimentaire est déficiente paient un lourd tribut à l'infection lépreuse. »

E. JEANSELME.

« Ce qui a évolué au cours des temps, c'est l'organisme humain, sous l'influence principale, sans doute, de l'alimentation. »

J. TISSEUIL.

« Beaucoup d'auteurs ont insisté sur les bons effets d'une alimentation saine et copieuse et d'une bonne hygiène morale chez les lépreux. »

J. BABLET.

D'une façon générale, le manque d'hygiène et l'alimentation défectueuse sont considérés comme des causes favorisant l'endémie. Dans le domaine particulier de la lèpre, il paraît difficile de définir dans quelle mesure interviennent la carence alimentaire, la contagiosité, la promiscuité, l'immunité, la bioclimatologie. On voudrait savoir pourquoi dans une même famille un individu est lépreux et l'autre non, pourquoi le sexe masculin est atteint de préférence ; mais surtout, en observant les collectivités, on se demande pourquoi la lèpre est à l'état endémique dans certaines régions du globe et pas dans d'autres.

A. — INFLUENCE DU REGIME ALIMENTAIRE SUR L'ENDEMIE LEPREUSE

L'importance de l'endémie lépreuse paraît être, à première vue, en raison inverse du degré d'évolution des populations. L'évolution est elle-même un tout lié à l'économie. Les problèmes médicaux, disait JEANSELME, sont en réalité médico-économiques ; les populations lépreuses sont des populations pauvres vivant dans des conditions précaires du point de vue de l'hygiène, de l'habitat, de l'alimentation (85). Ces observations étant faites, on est amené à considérer le terrain favorable à la lèpre sous ces aspects multiples ; on est tenté d'attribuer ici à l'hygiène défectueuse (l'hygiène corporelle en particulier) l'influence principale. Mais le point de vue alimentaire — et par conséquent nutritionnel — ne peut être négligé pour autant ; la sous-alimentation, l'alimentation déséquilibrée peuvent avoir une influence sur l'endémie lépreuse. C'est dans ce sens que la lèpre a pu être classée parmi les maladies carentielles (2).

a) ACQUISITIONS TRADITIONNELLES ET EXPERIMENTALES

1. - Poissons et viandes interdits

On ne croit plus aujourd'hui à la théorie de l'infection *ab ingestis ;* en effet, certains aliments ont été accusés par la tradition populaire de favoriser la lèpre et même de lui donner naissance. Depuis qu'Hutchinson (42), pendant toute la seconde moitié du siècle dernier, a imputé cette maladie à la consommation de poisson cru, plusieurs dizaines de communications sont venu défendre ou infirmer cette théorie.

Lampe (51) trouvait à Java une relation entre la lèpre et la consommation de poisson salé, séché et fermenté. Actuellement encore, le tabou de la consommation des silures n'est pas rare dans certains villages d'Afrique occidentale : le silure est la source de la maladie. Ailleurs on proscrira, pour la même raison, les viandes de poulet ou de cabri. En fait, c'est peut-être dans la consommation rare de viande ou de poisson qu'on pourrait trouver une cause favorisante. Du temps d'Hutchinson, l'endémie paraissait circonscrite aux zones maritimes et fluviales ; en réalité, les alentours de ces voies d'accès naturelles étaient à peu de chose près les seules régions prospectées.

Les examens bactériologiques de poissons se sont révélés constamment négatifs (70). La perche « Arc-en-ciel » s'est montrée toutefois réceptive à l'inoculation lépreuse ; mais la maladie de ce poisson n'est pas comparable à la lèpre humaine (18). Les tabous d'aliments considérés comme léprogènes seraient parfois dus à la survivance d'un totem dans une tribu (47) ; ce serait notamment le cas de la raie. Chez les Mossi le vocable « Wafo » désigne à la fois le serpent et la lèpre. Dans d'autres régions d'Afrique tropicale, certains animaux sont rendus responsables de la maladie : le phacochère, l'éléphant, la biche, le scolopendre (47). En matière de lèpre, les interdits sont très répandus (XXV *b*).

2. - Saponosides

D'après Oberdoerffer (69), Gehr (31) (32) et Collier (19), un régime alimentaire riche en saponosides conduirait à une insuffisance surrénale facilitant l'introduction du bacille de Hansen. Autrefois, en Europe, les saponosides étaient apportés principalement par *Agrostemma Githago,* la nielle, qu'on retrouvait parfois en proportion de 10 p. 100 dans les blés consommés. En zone tropicale, les plantes responsables seraient des Aroïdées, les taros (*Colocasia antiquorum, Xanthosoma atrovirens*) (24), dont les tubercules sont consommés à la fois en Afrique tropicale, aux Indes, en Extrême-Orient, en Océanie, en Amérique du Sud. Des expériences tendant à confirmer cette hypothèse, faites sur le singe par Collier (19) à partir d'un régime alimentaire riche en saponosides, n'ont pu être reproduites. Une enquête de Chaussinand (17), portant sur mille deux cents lépreux, montrait par la suite que 52 p. 100 d'entre eux n'avaient jamais mangé de taro. Les enquêtes faites aux Indes (58) (4), en Nigeria (20) ont abouti à des résultats analogues.

Au Brésil, les fruits d'arachide et d'*Araucaria brasiliensis* passent pour produire la lèpre (XLVII).

3. - Le blé contre la lèpre

Une autre théorie alimentaire eut une certaine vogue vers 1940 : un article publié dans l'*Egyptian Gazette* (3) montrait une certaine relation entre la diffusion de la lèpre dans un pays et l'absence de blé ; ainsi la disparition de la lèpre en Europe aurait suivi le remplacement du seigle par le blé. De même au Japon, où le riz prévaut, l'endémie est importante, alors qu'en Chine la zone où l'on cultive le blé serait indemne de la maladie.

Ces hypothèses ne sont pas sans intérêt ; encore faudrait-il qu'elles fussent étayées de données statistiques solides.

Le transport d'animaux ou de denrées d'une région à l'autre a été parfois considéré comme un facteur possible de propagation : ainsi l'on a pensé que les bananes pouvaient diffuser la lèpre dans les contrées où elles étaient importées (40) ; mais ceci est un autre problème qui n'a qu'un rapport indirect avec l'alimentation.

4. - Lèpre et avitaminoses

Rogers et Muir avaient supposé qu'une nourriture pauvre en vitamines favorisait l'inoculation de la lèpre (XLVII). Mais il n'y aurait aucune relation entre lèpre et avitaminose A (68). Les expériences de carence ou, au contraire, de surcharge en vitamine D, en vitamine A, ou en différentes fractions de caroténoïdes ont abouti, dans l'infection murine, à des résultats discordants (49) (89) (34) (74) (93).

Chez le rat, la vitamine C n'aurait aucun rôle dans la résistance au bacille de Stéfansky (49) (93) ; un excès d'acide ascorbique, au contraire, favoriserait la croissance des lésions (72).

En revanche, un déficit en complexe B favoriserait l'infection murine (50), et, en particulier, la carence en *thiamine* et en *calcium* (6) (6 *bis*) (7). Un régime carencé en vitamine B_1 serait un des facteurs permettant la réduction de la résistance des animaux de laboratoire à la lèpre humaine (45). La déficience en *lactoflavine* aurait aussi un rôle : à Calcutta, où la lèpre abonde, l'alimentation moyenne est pauvre en protéines et en vitamines du groupe B, B_2 en particulier. L'administration d'un supplément de vitamine B_2 dans les aliments aurait permis chez des malades la récupération de la sensibilité en un mois (9). Pour certains auteurs, toutefois, la carence en thiamine n'aurait aucun rôle (89) (66).

Les carences en *biotine*, en acide *pantothénique* n'auraient pas d'action spécifique (66). Dans la lèpre humaine, la surcharge en vitamine B seule aurait peu d'influence, si ce n'est en augmentant le poids et le bien-être (14) ; associée à une surcharge protidique, elle améliorerait uniquement les lèpres nerveuses (10) (11). D'une façon plus générale, la teneur des aliments en vitamines du groupe B est plus faible dans les pays tropicaux que dans les zones tempérées, et ceci peut avoir une influence sur certaines endémies, la malnutrition et la lèpre en particulier (64). A Java, la lèpre atteindrait moins les populations dont l'alimentation est riche en légumes verts (51).

Dans l'ensemble, la carence en protides et en vitamines permet

d'obtenir des lésions étendues du foie chez le rat « lépreux » (50), et le régime à base de protéines d'origine animale est supérieur, chez la souris, au régime végétarien (11).

Il est difficile de dissocier, dans les expériences sur les animaux, les protéines alimentaires des vitamines qui les accompagnent, et donc de conclure au sujet de leur rôle respectif.

5. - Lèpre et équilibre alimentaire

Une relation possible entre l'état hygrométrique d'une région et l'importance de l'endémie lépreuse (76) (77) a été discutée à propos des Indes. Mais une série d'enquêtes minutieuses faites au Bengale l'a niée, le nombre de sujets atteints de lèpre variant considérablement d'un district à l'autre (de 6 à 600 pour 100.000 habitants) (67). Ces enquêtes ont montré, d'autre part, que les lépreux étaient plus nombreux dans les localités où l'alimentation, en raison de la pauvreté des habitants, était insuffisante ou défectueuse. Des conclusions semblables ont été apportées par plusieurs léprologues. Une étude statistique faite par Lampe et Kuipers à Java (51) a montré une corrélation négative entre les taux de lèpre et le niveau calorique global.

Dès 1933, Keil (44) signale l'importance d'un bon régime alimentaire dans l'enfance, période où la nutrition a un rôle de tout premier plan et où la lèpre est si souvent contractée. En 1934, à la suite d'une enquête faite dans le Nepoko (Congo), Dumont (28) établit une relation entre la dénutrition et les endémies locales, la lèpre en particulier : les tentatives thérapeutiques, dit cet auteur, doivent rester stériles si la nourriture n'apporte pas les principes indispensables à la vie (calcium en particulier) en quantités suffisantes.

En 1934, Atkey (5) montre qu'au Soudan anglo-égyptien les tribus pastorales, dont l'aliment de base est le lait, contractent rarement la lèpre, alors qu'il n'en est pas de même pour les tribus dont l'alimentation est essentiellement végétale. Les Sikhs, dont la nourriture traditionnelle se compose de farine, d'œufs et de beurre ignorent pratiquement la lèpre (80 *bis*). Des observations analogues peuvent être faites actuellement au Tchad et dans la boucle du Niger chez les populations pastorales qui se nourrissent de lait : la lèpre y est rare, alors que dans la zone soudanienne, où les aliments de base sont les céréales et les tubercules, l'endémie lépreuse est importante.

Une corrélation négative a été trouvée à Java, entre la consommation de graisses végétales et les taux de lèpre (51). Il semble cependant qu'en Afrique cet élément n'entre pas en ligne de compte, la consommation de plantes oléagineuses y étant importante et générale.

Hasselmann (37), à La Havane, avait aussi rapporté son observation sur la rareté de la lèpre dans les contrées où l'on absorbe beaucoup de produits laitiers et où les tabous ne frappent pas certains aliments ; selon cet auteur, la lèpre aurait disparu d'Europe avec l'amélioration de l'alimentation.

6. - Alimentation et terrain immunologique

— Carence en protéines.

D'une manière générale, si l'on considère le problème des carences

alimentaires sous l'angle de l'infection, on peut se reporter aux travaux effectués au cours de ces dix dernières années (par CANNON, WISSLER notamment) et que résume DELAUNAY (21) : la sous-alimentation favorise le plus souvent l'infection expérimentale des animaux. La carence en protéines est *de loin* la plus importante et se résume en trois points :

1) cette carence porte principalement sur *l'aptitude à former des anticorps ;* chez les jeunes animaux, l'état de carence prend place beaucoup plus vite et est d'emblée beaucoup plus grave que chez les animaux âgés. Aussi son retentissement sur la formation des anticorps est-il particulièrement accusé. Les anticorps sont formés à partir d'amino-acides ou de petits peptides apportés soit par le régime alimentaire, soit par le catabolisme d'autres protéines (27) ;

2) le mécanisme producteur des immunglobulines retrouve un rythme normal dès que l'organisme d'abord carencé vient à être placé dans des conditions favorables à la réparation de ses pertes ;

3) l'animal privé de protéines est non seulement inapte à fabriquer des anticorps, mais il est aussi incapable de conserver ces derniers, du moins aussi longtemps que les animaux normaux. Le rôle antibactérien, encore mal connu, de certains polypeptides (83) (22) peut être, lui aussi, limité par une carence protidique.

Le rôle des carences vitaminiques sur les diverses infections des animaux est moins net. Il semble que seules les carences en pyridoxine et en acide pantothénique entravent la formation des anticorps.

En somme, l'élaboration d'une globuline-anticorps serait limitée en premier lieu par l'absence de matériaux de base (protéines, peptides, amino-acides) (27), et ensuite par l'absence de facteurs indispensables (vitamines) (52).

Le *rôle spécifique* de l'alimentation, dans le maintien de l'immunité, est particulièrement visible chez l'enfant à la période du sevrage (13). On a vu l'importance de l'alimentation dans les camps de déportés qui fournissaient deux cents morts de tuberculose par jour. En 1921-1922, lorsque la famine régna en U.R.S.S., on dénombra trois millions de morts par maladies épidémiques.

En ce qui concerne le problème plus particulièrement complexe de la lèpre, on ne peut parler d'inaptitude à former des anticorps, notamment dans les formes graves. Bien au contraire, les lèpres avancées, riches en bacilles, ont un taux d'anticorps élevé (8). Il y a même une telle discordance entre le taux d'anticorps et la réaction cutanée de Mitsuda qu'on ne considère plus celle-ci comme une réaction d'immunité. Cette question fait partie des grandes inconnues de la lèpre : on englobe sous le terme d'anticorps un ensemble de globulines qui ne sont pas forcément en relation avec l'immunité. Cette immunité, attribuée à un facteur X, un facteur N, un « unknown factor » est sans doute liée davantage à la qualité plutôt qu'à la quantité des anticorps ; les premières expériences de diffusion sur gélose (OUCHTERLONY) auraient permis de mettre en évidence des anticorps propres aux sujets vivant au voisinage des lépreux, anticorps qui n'existent pas dans les milieux indemnes de lèpre (BURREL-RHEINS : 15).

Pour Skinsnes (84) la malnutrition protéique aurait aussi une action nuisible sur la production de phagocytes et sur l'activité de ces phagocytes.

— Influence du terrain endocrinien.

Melnotte *et al.* (63) rapportent l'observation suivante : l'A.C.T.H. et la cortisone n'ont guère d'influence sur la production des anticorps et, cependant, après administration d'A.C.T.H. aux animaux, les capsules surrénales ne secrètent plus les mêmes quantités d'hormones. Il a été montré, d'autre part, que la surrénalectomie diminuait la résistance des animaux. Lurie (63) pense qu'à l'intérieur d'une même espèce animale la différence de résistance à une même infection peut s'expliquer en partie par la composition diverse des sécrétions glandulaires provoquées par cette agression ; ainsi les races se comportent diversement vis-à-vis de la tuberculose, les animaux résistants présentant une sécrétion surrénale différente de celle des animaux réceptifs. D'après Lurie la résistance à l'infection est l'expression de la rapidité avec laquelle un organisme est capable de se mettre en état de défense à l'égard de cette infection ; cette capacité dépendrait de facteurs hormonaux autant que des facteurs immunologiques.

Expérimentalement, la résistance de l'organisme à la transmission de la lèpre est diminuée par la cortisone (45). On observe aussi, chez le lépreux, certaines modifications endocriniennes : fréquentes réponses anormales au test à l'A.C.T.H. (94), diminution du taux d'excrétion de certains stéroïdes urinaires (55), mais aussi diminution de l'élimination des stéroïdes chez les non-lépreux vivant en zone d'endémie lépreuse (65). Ces altérations n'ont rien d'absolu, puisque 40 p. 100 des lépromateux auraient un fonctionnement normal des glandes surrénales (12). C'est surtout à la période initiale de la lèpre que l'activité des surrénales serait importante : l'apparition de la maladie de Hansen serait plus fréquente chez les jeunes enfants parce que la taille de leurs glandes surrénales est petite (88). Toutefois, comme la lèpre se manifeste souvent par une atteinte surrénale, il faut éviter de confondre l'effet avec la cause.

Selon Melnotte *et al.* (63) l'étude de l'influence des glandes endocrines sur les infections doit tenir compte de la génétique endocrinienne ; le facteur héréditaire est loin d'être négligeable. C'est peut-être dans ce sens qu'il faudrait voir les variations dans la susceptibilité des différentes races à l'égard de l'infection lépreuse, et aussi les variations dans la fréquence des formes anergiques et allergiques au sein d'une même race (Lowe : 56). La question des contacts étant mise à part, la fréquence des cas de lèpre familiale peut s'expliquer par une « hérédité de prédisposition » (Rotberg : 78).

Πᾶν παντὸς, tout est dans tout, et l'alimentation équilibrée n'est étrangère à aucune des fonctions organiques. C'est elle qui apporte la juste proportion de matériaux nécessaires à l'élaboration des synthèses. On sait ainsi qu'il existe des relations étroites entre vitamines et hormones (Long *et al.* : 63). La vitamine C, par exemple, est essentielle à la production des hormones du type oxy du cortex surrénal (41) et « toutes les avitaminoses retentissent d'une façon ou d'une autre sur la surrénale et son fonctionnement » (32 *bis*). Vue dans ce sens, la nutrition pourrait

être en relation assez étroite avec le terrain endocrinien au moment de l'agression lépreuse.

b) ENQUETES ALIMENTAIRES EN ZONES D'ENDEMIE

Il semble que, mises à part les évaluations déjà anciennes de Lampe et Kuipers (51), aucune étude statistique n'ait été faite sur les relations entre la consommation alimentaire et l'endémie lépreuse. On peut rapprocher toutefois, pour un même territoire, les données fournies par les enquêtes alimentaires d'une part et, d'autre part, les renseignements souvent fragmentaires concernant le nombre de cas de lèpre dépistés.

R. Jacquot et M. Vigneron (43) ont publié en 1958 les résultats des enquêtes faites dans divers pays sur la ration calorique moyenne par habitant, et sur le pourcentage de calories dérivées des céréales et des féculents. En principe, un pourcentage faible en aliments essentiellement glucidiques correspond à un pourcentage élevé en aliments protidiques et lipidiques. Des données précises ont été apportées, en 1958 également, par la F.A.O. et M. Ganzin, en ce qui concerne l'alimentation en Afrique au sud du Sahara (29 *bis*).

Pour estimer l'importance de l'endémie lépreuse dans les territoires où la consommation alimentaire est connue, on peut se référer principalement aux documents généraux recueillis par Doull (26), aux résultats d'enquêtes publiés par Littann en ce qui concerne l'Europe (53) (54) et par Souza Lima pour les Amériques (86).

Dans les pays européens ou nord-américains, où les malades sont convenablement dépistés, la lèpre ne constitue pas un problème important. On voit aussi que le pourcentage de calories alimentaires apportées par les céréales et les féculents ne dépasse par ici 60 p. 100 (tableau I).

TABLEAU I

	Ration calorique moyenne par habitant (1953-1955)	Pourcentage de calories dérivées des céréales et des féculents (1953-1955)	Estimation des cas de lèpre autochtone (1954-1956)
Danemark	3.330	34	0
Autriche	2.800	47	0
Pays-Bas	2.940	37	0 (ts cas importés)
Belgique-Luxembourg	2.960	43	0 (» »)
France	2.830	47	0 (» »)
Suède	3.030	32	1 p. 2.500.000 habit.
Canada	3.080	28	1 p. 1.000.000 habit.
Etats-Unis	3.080	26	1 p. 500.000 habit.
Norvège	3.130	37	1 p. 300.000 habit.
Italie	2.570	60	1 p. 100.000 habit.
Grèce (estimation)	2.540	58	1 p. 3.000 habit. (Littann : 1947)
Portugal (estimation)	2.500	59	1 p. 2.000 habit. (Littann : 1950)

La Grèce et le Portugal, pays où la ration calorique totale est assez faible, connaissent une endémie lépreuse ; la consommation d'aliments d'origine animale y est réduite.

Les pays beaucoup moins privilégiés du point de vue alimentaire, où la consommation de protides d'origine animale est généralement

faible (calories apportées par les céréales et les féculents représentant 70 p. 100 et plus de la ration), connaissent une endémie lépreuse importante (tableau II).

TABLEAU II

	Ration calorique moyenne par habitant (1953-1957)	Pourcentage de calories dérivées des céréales et des féculents (1953-1957)	Estimation des cas de lèpre autochtone (1954-1956)
Turquie	2.660	73	1 p. 4.000
Japon	2.220	71	1 p. 1.300
Rhodésie du Sud	2.630	75	1 p. 1.000
Inde	1.850	69	1 p. 500
Indochine (1948) (a) .	2.100	80	1 p. 400
Est-Nigeria (b)	2.150	75	1 p. 100
Togo (moyenne de 3 enquêtes) (b)	2.000	79	1 p. 80
Nord-Nigeria (moyenne de 3 enquêtes (b)	2.700	70	1 p. 60
Côte-d'Ivoire (b)	2.150	85	1 p. 60

Dans les territoires du Togo, de Nigeria, de Côte-d'Ivoire, par exemple, où le nombre de cas de lèpre est élevé, la quantité moyenne de protéines d'origine animale absorbées *pro die* est, dans l'ensemble, très insuffisante, estimée en moyenne à 6 g par jour sur l'ensemble de l'Afrique, atteignant rarement un maximum de 29 g (Jarawadi, Nigeria septentrionale) et s'abaissant parfois jusqu'à 0,90 g (Mbaneje, Nigeria orientale) (b). Les estimations relatives à l'endémie lépreuse sont ici souvent hypothétiques pour des raisons diverses : prospection encore insuffisante, malades refusant les soins, etc. Elles n'ont de valeur que dans la mesure où elles montrent l'importance du problème.

Dans le tableau III ont été réunis des documents relatifs aux territoires à niveaux sociaux très différenciés (Amérique du Sud), à agriculture diversifiée selon les latitudes (Argentine), ou encore à populations hétérogènes (Australie, Union Sud-Africaine, Israël). Il est difficile de trouver une interprétation quelconque à ces chiffres qui sont des moyennes générales alors qu'il faudrait examiner des échantillonnages par groupes d'individus ayant les mêmes habitudes alimentaires. Ainsi les lépreux d'Australie se comptent surtout parmi les 60.000 Canaques vivant dans l'île ; en Argentine, la moitié du cheptel se trouve dans la province de Buenos Aires. Dans les îles du Pacifique où sévit la lèpre la situation

TABLEAU III

	Ration calorique moyenne par habitant (1953-1957)	Pourcentage de calories dérivées des céréales et des féculents (1953-1957)	Estimation des cas de lèpre autochtone (1954-1956)
Israël	2.870	54	1 p. 10.000
Pérou	2.080	65	1 p. 8.000
Union Sud-Africaine .	2.580	58	1 p. 3.000
Australie	3.120	31	1 p. 2.500
Argentine	2.840	41	1 p. 2.000
Vénézuéla	2.270	48	1 p. 900
Brésil	2.350	52	1 p. 500

(a) Enquête AUTRET.

(b) Résultats d'enquêtes F.A.O. (*29 bis*) (M. GANZIN).

alimentaire est mal connue (60) ; ici, la consommation de poisson est souvent limitée au voisinage des cours d'eau et de la mer ; la conservation des aliments est difficile ; les atolls ont peu de ressources ; le taro, l'arbre à pain sont pauvres en protéines ; chaque île enfin à ses problèmes particuliers.

On ne peut ici qu'ébaucher l'étude de ce problème, car l'alimentation dans une région déterminée n'est pas seulement fonction des ressources, mais encore des habitudes alimentaires, de la tradition, de la préparation et de la conservation des aliments ; les périodes de disette entrent aussi en ligne de compte (59).

A. Beltran Alonzo (1), dans son étude épidémiologique de la province de Jaen, considère la lèpre non seulement à l'échelle territoriale, mais aussi à l'échelon du canton, du village, de la famille, et admet d'ailleurs l'influence du facteur alimentaire. Ce type d'enquête pourrait être étendu à d'autres groupes homogènes.

La population de l'Oubangui-Chari, zone pauvre où le manioc domine, compte 5 p. 100 de lépreux (18 *bis*). Dans le cercle de Bamako, où l'on rencontre un lépreux pour trente individus, l'alimentation est à base de sorgho et de millet, accessoirement d'un peu de riz, de fonio, de maïs et de légumineuses (71).

Il semble bien que la sous-nutrition ou la malnutrition contribuent à l'implantation de la lèpre dans une région. Cette façon d'envisager ce problème permet de mieux saisir l'aspect particulièrement aigu de la prédisposition chez le jeune enfant : carence en matériaux de base, surtout à la période du sevrage où il est le plus souvent soumis à une alimentation déséquilibrée, essentiellement à base de manioc, de taro, de riz ou de mil.

D'après H.P. Lie (XLVII), il existerait d'ailleurs une connexité évidente en Norvège entre la marche de l'épidémie lépreuse et l'histoire économique du pays. Il semble qu'une trop large part de responsabilité ait été attribuée au manque d'hygiène. L'hygiène protège partiellement l'individu placé en milieu endémique ; à elle seule, elle ne peut expliquer le déclin d'une endémie. Dans certaines campagnes françaises, dans certaines banlieues, les conditions familiales d'habitat, de promiscuité, d'hygiène corporelle n'ont pas tellement varié au cours des siècles ; l'usage quotidien du savon s'est moins répandu qu'on a pu le supposer et, cependant, la lèpre a disparu. La ségrégation a, bien sûr, favorisé cette extinction ; on ne peut cependant croire sérieusement que tous les lépreux contagieux de France aient été enfermés à un moment donné. L'hygiène intervient, semble-t-il, surtout à l'échelon individuel, dans une zone où les contacts avec les lépreux sont répétés. Elle protège le médecin, l'infirmier, et pourrait même favoriser, à la longue, une certaine immunité acquise. En somme, l'alimentation aurait un rôle surtout sur le milieu, l'hygiène sur l'individu.

B. - PROBLEMES DIVERS LIES A L'ALIMENTATION

a) Aliments antilépreux ?

Dans les pays économiquement développés, l'alimentation est si variée qu'on imagine difficilement qu'il n'en soit pas de même ailleurs.

Elle permet d'apporter les éléments indispensables à la nutrition humaine, qu'ils soient connus ou encore inconnus. Existerait-il dans certains aliments des substances capables de protéger l'individu contre l'infection lépreuse ? A Fez, autrefois, les lépreux étaient soumis à un régime carné additionné de beaucoup d'ail (82). En Europe, par exemple, la consommation d'espèces, riches en dérivés soufrés et appartenant aux Alliacées et aux Crucifères, est courante et quotidienne ; cette observation attire quelques remarques. Ainsi *l'alliine* (87), principe extrait de l'*ail* (Allium sativum L.) est un sulfoxyde d'allylhomocystéine doué de propriétés intéressantes : importance nutritionnelle de la cystéine, possibilité de transformation enzymatique en *allicine* active sur de nombreux germes pathogènes Gram + ou Gram — (33). Cette allicine paraît encore présenter un intérêt majeur dans les carences en vitamine B_1 (62) (30). L'huile volatile de *ciboulette* (Allium Schœnoprasum L.) inhibe complètement la croissance de Myc. Tuberculosis à la concentration de 2,5 µg/ml (35), tandis que l'huile d'oignon est cinq fois moins active. Allium sativum contiendrait un principe actif inhibiteur des tumeurs (91).

Dans la famille des Crucifères, il a été montré que le sénevol du méthylbutényIsulfoxyde contenu dans le *radis* (Raphanus sativus L.) est une substance asymétrique, optiquement active et ayant des propriétés antibiotiques (33). Les sénevols du *cresson de fontaine*, les extraits éthérés de *raifort* ont une forte activité bactériostatique (46). L'huile de *moutarde* aurait des propriétés voisines (48). Enfin, divers Brassica apportent dans l'alimentation des composés du type de la thiourée, qui pourraient avoir quelque influence prophylactique chez l'individu ; pour O'Byrne (69 *bis*), la lèpre serait peu fréquente dans les contrées où la consommation de légumes antithyroïdiens (navet, rutabaga) est élevée. Mais on constate aussi que certaines régions à goitre endémique (27 p. 100 à Bangassou - Nia Kari, République centrafricaine) connaissent une endémie lépreuse importante (M. Ganzin) ; et il conviendrait de définir plus précisément les rôles respectifs des aliments goitrigènes et des carences en iode dans l'étiologie des ces goitres avant de chercher une relation entre ces deux endémies.

Parmi les Tropæolacées, famille réduite aux *capucines*, les extraits de Tropæolum majus L., et particulièrement leur fraction volatile, agissent à faible dose spécialement sur des germes Gram + et Gram —, sur le bacille tuberculeux (48) (90).

Tout ceci n'est peut-être qu'une vue de l'esprit : au Tchad, au Soudan, il existe une consommation locale d'Alliacées alimentaires. Mais les Crucifères africaines sont rares : Brassica juncea L., en Guinée (Dalziel), au Congo belge (23), paraît être l'espèce comestible principale (moutarde de l'Inde). Le chou, le navet et les diverses Crucifères consommées en Europe sont en général d'introduction récente en Afrique ; elles n'entrent habituellement dans l'alimentation des populations locales que dans la mesure où celles-ci ont une évolution alimentaire au contact des Européens. On constate que plus les populations sont éloignées des centres, moins leur alimentation est variée, et c'est justement à partir de la variété des aliments qu'on peut espérer obtenir un équilibre nutritionnel satisfaisant. D'un régime bien équilibré dépend l'acquisition d'une résistance générale élevée, la carence en un *seul* élément important, ou encore un *grand* déséquilibre pouvant la compromettre (36). C'est

plutôt dans ce sens qu'il faudrait voir une certaine prophylaxie alimentaire, de la lèpre en particulier.

b) Alimentation et résistance individuelle

Badger (6) écrivait en 1940 à propos de la lèpre : « Si la malnutrition joue un rôle, c'est dans la résistance individuelle à l'infection ». A l'Institut Marchoux de Bamako, où la lèpre règne à l'état hyperendémique et sous ses formes les plus contagieuses, on constate qu'en vingt-cinq ans aucun cas de contagion n'a été observé dans le personnel médical ; les infirmiers forment un groupe social évolué par rapport à la masse ; il est difficile de savoir quelle est la part de l'alimentation dans cette protection.

Les problèmes épidémiologiques en matière de lèpre sont complexes ; des médecins, des fonctionnaires vivant cependant dans de bonnes conditions ont été malades. Une part de prédisposition peut être attribuée à l'état général de l'individu souvent perturbé par les maladies anémiantes et cachectisantes : paludisme, syphilis, tuberculose, avitaminoses, verminoses (61).

c) Tuberculose et lèpre

Selon Dharmendra (25), la malnutrition, dans la réceptivité à la lèpre, aurait un rôle semblable à celui qu'elle joue dans la réceptivité à la tuberculose. En extrapolant cette notion à un groupe d'individus, il est permis d'estimer qu'une alimentation défectueuse, donc par voie de conséquence une malnutrition, est un élément favorable à une endémie lépreuse, tuberculeuse ou autre. On constate une véritable endémie tuberculeuse chez les Somalis, population très pauvre, nomade par excellence et sous-alimentée : du sorgho, quelques dattes, un peu de lait, du mouton les jours de fête. La lèpre, fréquente dans le territoire voisin d'Ethiopie, est pratiquement inconnue du Somali. Antagonisme lèpre-tuberculose, dit Chaussinand : « La tuberculose étant plus contagieuse et plus virulente que la lèpre, le bacille de Koch prend une extension plus rapide et plus large dans toutes les régions où les germes de ces deux maladies entrent en compétition ». Partant d'études statistiques faites en Argentine, Capurro *et al.* (16) disent : antagonisme probable. En Afrique occidentale, les deux maladies cohabitent, parfois chez le même hôte. En Europe, la tuberculose aurait, au cours des siècles, « chassé la lèpre ».

La tuberculose, la lèpre, la vaccination par le B.C.G. donnent naissance à des anticorps polysaccharidiques de même nature (8), auxquels a été attribuée une certaine valeur immunologique commune.

La vaccination par le B.C.G. paraissait l'arme idéale, capable de combattre à la fois la tuberculose et la lèpre. Elle était soutenue dans ce sens par une interprétation immunologique de la réaction de Mitsuda (75) (57). Autrement dit, une réaction positive à la lépromine, naturelle ou acquise au moyen d'un antigène mycobactérien, était interprétée comme une réaction d'immunité. Actuellement le « Mitsuda » est plutôt considéré comme une réaction d'allergie, et une conception actuelle des relations entre lèpre et tuberculose, appuyée sur des résultats expérimentaux, tend à n'y voir qu'une « hypersensibilité croisée » (80). Dans une région du Congo, l'indice de contamination nouvelle (lèpre) était de 11 p. 1.000 en 1954 ; le traitement par les sulfones a permis d'observer une chute de cet indice qui, en 1958, n'était plus que de 1,15 p. 1.000 ;

on espérait, en associant au traitement une campagne de vaccination par le B.C.G., obtenir des résultats encore plus spectaculaires : il n'en a rien été (38) (c).

Les relations entre la tuberculose et la lèpre sont aujourd'hui très discutées. Mais, pour des raisons différentes, les positions prises se rejoignent dans leurs conséquences : valeur douteuse du B.C.G. dans la prophylaxie de la lèpre (Rotberg : 79) ; il n'y a rien à perdre et peut-être quelque chose à gagner (Doull : XXXVI *c*) ; le B.C.G. lyophilisé est cher pour une campagne systématique (Hauzeur : 38).

d) Diététique du lépreux

On admet généralement qu'une alimentation suffisante et équilibrée conditionne l'amélioration clinique due aux médicaments. On a pu envisager, sans toutefois le démontrer avec certitude, l'influence bénéfique, chez le lépreux, d'une diététique basée sur une supplémentation en protéines de haute qualité (lait) (73). Certains auteurs ont attribué uniquement à l'alimentation les résultats favorables observés avec certains traitements : ainsi Welch (92) pensait que la nourriture seule améliorait les malades traités par le chaulmoogra ; Embrey (29), vers 1923, à Culion, a soumis deux cents lépreux pendant un mois à un régime particulier comprenant une certaine quantité de haricots, donc de protéines (Phaseolus aureus). Ce régime représentait 2.800 calories ; cent soixante-quatre lépreux eurent une amélioration persistante ; les malades jeunes ou peu atteints profitèrent tout particulièrement de cette diététique. Les régimes basés sur une ration réduite en sel (39), ou en lipides (81), sont abandonnés à l'heure actuelle.

La nutrition a certainement une influence importante dans *l'aggravation* de l'affection. Une des formes les plus évidentes de cette aggravation, dans la lèpre, est la présence de troubles trophiques importants. Lorsqu'il y a altération de la nutrition tissulaire, si des éléments font défaut au renouvellement des tissus déjà mal irrigués, les altérations seront d'autant plus sévères que les matériaux apportés seront de moindre qualité. Ici, les protides ont certainement un rôle de premier plan. Skinsnes (84), à Tokyo, considérait aussi la carence en protéines comme un facteur majeur de développement de beaucoup de cas de *lèpre lazarine*. Cet auteur attirait également l'attention sur le fait que les lésions viscérales causaient parfois aux malades une « perte *d'appétit* suffisante pour interférer de façon marquée avec la nutrition », pouvant ainsi réduire l'efficacité de la défense biologique contre Myc. lepræ. La carence sévère en protéines altérerait aussi le type général des lésions, avec tendance marquée à l'œdème tissulaire (84).

L'ensemble d'observations rapportées ici tend simplement à montrer l'importance de l'alimentation dans le milieu où l'on rencontre la lèpre. D'autres aspects d'ordre écologique et épidémiologique n'ont été abordés que dans la mesure où ils sont en rapport avec l'infection : l'hygiène, l'habitat, les maladies prédisposantes, la tuberculose, le climat, l'hygro-

(c) Voir aussi chap. : « Sérums et Vaccins ».

métrie, la densité de population, la race, l'âge, le sexe, la génétique, l'immunité, la proportion des différentes formes de lèpre sont autant d'éléments qui interfèrent et permettent de mesurer l'étendue de notre ignorance en cette matière. Il semble bien toutefois qu'avec l'amélioration des conditions alimentaires associée au traitement — problème surtout économique — la lèpre et certaines grandes endémies aillent en déclinant.

———— o ————

L'ALIMENTATION ET LA LÈPRE

BIBLIOGRAPHIE

(1) Alonso A.B. : Epidemiologia de la lepra en la provincia de Jaen. - *Mem. VI^e Cong. Intern. Lepr.* (Madrid), 1953, pp. 977-1006. — (2) (Anonyme) : Leprosy as a deficiency disease. - *J.A.M.A.*, 1920, *74*, 18, 1267. — (3) (Anonyme) : Wheat oil in treatment. - *I.J.L.*, 1940, *8*, 234-235. — (4) (Anonyme) : Colocasia and leprosy. - *Lep. India*, 1943, *15*, 3-6 ; *T.D.B.*, 1943, 701. — (5) Atkey O.F.H. (La fréquence de la lèpre dans le Soudan, en relation avec le climat et le régime alimentaire). - *Bull. Off. Intern. Hyg. Publ.*, 1934, *26*, 490 ; *I.J.L.*, 1935, 118. — (6) Badger F.L. : The possible relation of nutrition to leprosy. - *I.J.L.*, 1940, *8*, 557 (résumé). — (6 bis) Badger, Matsunaga, Wolf : Leprosy : Vitamin B_1 deficiency and rat leprosy. - *Publ. Hlth Rep.*, 1940, *55*, 1027-1041 ; *B.I.P.*, 1942, 152. — (7) Badger L.F., Sebrell W.H. : *Publ. Hlth Rep.*, 1935, *50*, 855-863 ; *I.J.L.*, 1936, 260. — (8) Basset A. (avec collab. de N. Choucroun) : *Mem. VI^e Cong. Intern.* (Madrid), 1953, p. 659. — (9) Basu N.K. : Deficiency of vitamin B_2 (G) as an etiologic factor in leprosy. - *Zeitschr. Vitaminforsch.*, 1934, *3*, 194-195 ; *T.D.B.*, 1935, 335.

(10) Basu N.K. : *J. Indian Med. Assoc.*, 1935, *5*, 8. — (11) Basu N.K. : *Zeitschr. Vitaminforsch* (Berne), 1938, *7*, 297-298. — (12) Bechelli L.M., Fiorillo A.M., Quagliato R. : Supra-renal e resistencia a infecçao leprosa : resultados preliminares com a prova de Thorn e R.P.K. - *Mem. VI^e Cong. Intern. Lepr.* (Madrid), 1953, pp. 494-495. — (13) Bernheim M. : *J. Médecine de Lyon*, 1949, n° 718, pp. 909-918. — (14) Brown J.A. : *West African Med. J.*, 1935, *8*, 1. — (15) Burrel R.G., Rheins M.S. : *I.J.L.*, 1957, *25*, 223-229. — (16) Capurro E.T., Mercadante F.F., Rinaldi D.R. : *Rev. Argent. Tuberc. Enferm. Pulmon.*, 1957, *20*, 171-184. — (17) Chaussinand R. : *I.J.L.*, 1948, *16*, 303. — (18) Chaussinand R., Besse P. : Inoculation du bacille de Hansen et du bacille de Stefansky à la perche « Arco Iris ». - *Rev. bras. leprol.*, 1951, mars, p. 4. — (18 bis) Cheneveau R. : *Méd. Afrique Noire* (Dakar), 1958, *5*, 335-338, et *Rev. Méd. Hyg. Outre-Mer*, 1956, *28*, 232-242. — (19) Collier D.R. : Inoculation of monkeys with leprosy, following a diet of puak. Colocasia. - *Lep. Rev.*, 1940, *11*, 135.

(20) Davey T.F., Ross C. : *Lep. Rev.*, 1944, *15*, 3-12 ; *T.D.B.*, 1944, 587. — (21) Delaunay A. : *Presse médicale*, 1951, *59*, 162. — (22) Delaunay A., Pelletier M., Henon M. : Phagocytose. Données classiques, données nouvelles. - *Prod. pharm.*, 1959, *14*, 67-73. — (23) de Wildeman E. : Alimentation végétale de l'indigène du Congo Belge. - *Inst. Roy. Col. Belge.* Mém., 1934, tome 2. — (24) de Wildeman E. : La lèpre et les saponines. - *Bull. Inst. Roy. Col. Belge*, 1942, *13*, n° 2, pp. 246-280. — (25) Dharmendra : Diet and susceptibility of leprosy. - *Lep. India*, 1949, *21*, 180-192. — (26) Doull J.A. : World distribution of leprosy. - *I.J.L.*, 1957, *25*, 60-64. — (27) Dubert J.M., Gros P. *et al.* : *J. Méd. Bordeaux*, 1953, p. 303. — (28) Dumont R. : Le conflit des conceptions médicales au Congo. - *Avenir Colonial Belge* (Léopoldville), 1934, 26 nov. - 4 déc. — (29) Embrey H. : *Philipp. J. Sci.*, 1923, *22*, 365-383 ; *B.I.P.*, 1924, 168. — (29 bis) F.A.O. : Evolution de la situation alimentaire et agricole en Afrique, au Sud du Sahara. - F.A.O., Rome, 1958.

(30) Fujiwara, Nanjo *et al.* : *J. Biochem.* (Japan), 1954, *41*, 273. — (31) Gehr E. (The purification of cereal foods in relation to the decline of leprosy in Middle Ages). - *Zeitschr. f. Hyg. und Inf. Krank.*, 1939, oct. 21, 238-248 ; *T.D.B.*, 1940, 626. — (32) Gehr E. : *Arch. f. Schiffs-u. Trop. Hyg.*, 1940, *44*, 73-78 ; *B.I.P.*, 1941, 19. — (32 bis) Giroud A., Ratsimamanga A.R. : Cortico-surrénale et déficiences vitaminiques. - *Ann. Nutrition et Alimentation*, 1961, *15* B, 105-132. — (33) Golse J. : Précis de matière médicale. - Doin, Paris, 1955. — (34) Gomes J.M. : *Brasil-medico*, 1940, *54*, 140-143. —

(35) Gupta K.C., Viswanathan R. : *In vitro* study of antituberculous substances from *allium* species. 1) *Allium schœnoprasum.* 2) *Allium cepa.* - *Antibiotics and Chemotherapy,* 1955, 5/1, 18-21. — (36) Hasselmann C.M. : The role of nutrition in the epidemiology of leprosy. - *I.J.L.,* 1948, *16,* 304 (résumé). — (37) Hasselmann C. : *Zeitschr. f. Haut ù. Geschlechts. Krankh.,* 1949, *6,* 5, 197-201 ; *Ann. Soc. française Derm. et Syph.,* 1951, 493. — (38) Hauzeur A.C. : *Ann. Soc. belge Méd. Trop.,* 1960, *40,* 115-167. — (39) Hayata A. : Treatment with slightly salted diet. - *7e Ann. Meet. Jap. Ass. Lep.,* Okayama, 1934.

(40) Hoffmann W.H. : Lepra ùnd Bananen. - *Münch Med. Woch.,* 1936, 8, 83, 19, 775-776. — (41) Hugues C.D., Swenson M.J. *et al. : Science* (Lancaster) 1952, 116, 3010, 252-253. — (42) Hutchinson J. : *Lepra,* 1902, *2,* 53-57 ; *Arq. Serv. Nac. Lepra* (Rio J.), 1946, *4,* 3, 318. — (43) Jacquot R., Vigneron M. : Le besoin azoté. - Société de Chimie Industrielle, 28, rue Saint-Dominique, Paris, 1958. — (44) Keil E.G. : The importance of nutrition in the prevention and cure of leprosy. - *I.J.L.,* 1933, *1,* 393. — (45) Kelkar S., Ranadive K. : *Indian J. Med. Sci.,* 1958, *12,* 873-891 ; *I.J.L.,* 1959, 188. — (46) Kemkes B., Kienholz M. : *Zeitschr. f. Hyg. und Inf. Krank.,* 1957, *144,* 148-151. — (47) Kerharo J., Bouquet A. : *B.S.P.E.,* 1950, *43,* 56-65. — (48) Klesse P., Lukoschek P. : *Arzneimittel Forsch,* 1955, *5,* 505-507 ; *Prod. pharm.,* 1956, 416. — (49) Kobashi : *I.J.L.,* 1933, *1,* 354 (résumé).

(50) Lamb : *Amer. J. Hyg.,* 1935, 21 (438), 575. — (51) Lampe P.H.J. : *I.J.L.,* 1938, *6,* 432 (résumé). — (52) Lebrun-Pages J., Robineaux R., Delaunay A. : *Ann. Nutrition et Alimentation,* 1950, *4,* 51-69. — (53) Littann K.E. : Leprosy in Europe. - *Mem. VIe Cong. Intern. Lepr.* (Madrid), 1953, pp. 899-909. — (54) Littann K.E. : *Ztschr. Tropenmed. ù. Parasitol.* (Stuttgart), 1954, *5,* 115-130, et *Mem. VIe Cong. Intern. Lepr.* (Madrid), 1953, pp. 910-921. — (55) Loginov V.K.K. : *Proll. Endokrin.* (Moskow), 1955, *6,* 60-63. — (56) Lowe J. : *I.J.L.,* 1940, *8,* 554-555. — (57) Lowe J. : *B.I.P.,* 1958, 1962 (résumé). — (58) Lowe J., Chatterji S.N. : *I.J.L.,* 1939, *7,* 137-148. — (59) Mac Kee : Quelques problèmes de l'alimentation dans les îles du Pacifique. - Doc. tech. n° 106. mai 1957, O.M.S., Commission Pacifique-Sud.

(60) Malcolm S., Massal E. : Etudes sur la nutrition et l'alimentation dans les Et. français d'Océanie. - Doc. techn. n° 85, avril 1955, O.M.S., Commission Pacifique-Sud. — (61) Manca Pastorino V. : *Mém. VIe Cong. Intern. Lepr.* (Madrid), 1953, pp. 1055-1058. — (62) Matsui K. : *J. Biochem.* (Japan), 1954, *41,* 29. — (63) Melnotte P., Herbeuval H., Debry G. : Influence du terrain endocrinien sur les infections. - *Biologie Médicale* (Specia, Paris), 1958, *47,* 418-561. — (64) Mills C.A. : *I.J.L.,* 1942, *10,* 82-86. — (65) Monnet A., Baylet R., Reynaud R. : *Méd. trop.,* 1952, *12,* 307-330. — (66) Mudrow L., Schultz F. : *Zentralbl. f. Bakt.,* 1943, *151,* 50-54 ; *I.J.L.,* 1946, 147. — (67) Muir E. : Some factors wich influence the incidence of leprosy. - *Indian J. Med. Res.,* 1927, *15,* 1-14 ; *B.I.P.,* 1928, 573. — (68) Nicolls : *Indian Med. Gaz.,* 1934, *69,* 241 ; *I.J.L.,* 1935, 380. — (69) Oberdoerffer M., Gehr E. (The association of sapotoxins with leprosy). - *Zeitschr. f. Hyg. und Inf. Krank.,* 1940, avril, pp. 472-502 ; *T.D.B.,* 1941, 22 ; *B.I.P.,* 1942, 157. — (69 bis) O'Byrne A. : *I.J.L.,* 1960, *28,* 401-407.

(70) Paldrock A. : *Dermat. Wchenschr.,* 1913, *56* (19), 549. — (71) Pales L. : L'alimentation en A.O.F. - O.R.A.N.A., Dakar, 1954. — (72) Prudhomme R.O. : *Ann. I.P.,* 1943, juillet-août, 215-218 ; *T.D.B,* 1944, 588, et *C.R. Soc. Biol.,* 1937, pp. 1004-1005 ; *T.D.B.,* 1938, 560. — (73) Raoult A. : Supplémentation lactée à l'Institut Marchoux, 1955 (non publié). — (74) Ribeiro F. : *I.J.L.,* 1940, *8,* 179. — (75) Ridley D.S. : *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. and Hyg.,* 1954, *48,* 400-405. — (76) Rogers L. : *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. and. Hyg.,* 1923, 15 févr., pp. 440-460 ; *B.I.P.,* 1923, 623. — (77) Rogers L. : Distribution de la lèpre dans le monde et ses rapports avec l'humidité. - *3e Conf. Intern. Lepr.* (Strasbourg), 1923, rapport, pp. 101-108. — (78) Rotberg A. : *I.J.L.,* 1940, *8,* 556. — (79) Rotberg A. : *Rev. bras. leprol.,* 1957, *25,* 85-105 ; *T.D.B.,* 1957, p. 50, et *Mem. VIe Cong. Intern. Lep.* (Madrid), 1953, pp. 656-657 ; *I.J.L.,* 1959, 181.

(80) Rutgers A.W.F. : *Doc. Méd. Géograph. et Trop.,* 1957, n° 4, pp. 392-393 ;

I.J.L., 1957, 78. — (80 bis) Ryrie G.A. : *I.J.L.*, 1939, *7*, 556. — (81) Sato T. : Fat reduced diet therapy in leprosy. - *Lepro*, 1940, *11*, suppl. 66 ; *I.J.L.*, 1945, 170. — (82) Secret E. : *Maroc méd.*, 1957, *36*, n° 390, 1219. — (83) Skarnes R.C., Watson D.W. : *Bacteriol. Rev.*, 1957, *21*, 273. — (84) Skinsnes O.K. : The defense mechanism in leprosy as related to the internal lesion and malnutrition. - *VII^e Cong. Intern. Lepr.* (Tokyo), 1958, abstr., p. 136. — (85) Sorre M. : Les fondements biologiques de la géographie humaine. — (86) de Souza-Lima L. : *I.J.L.*, 1960, *28*, 50-65. — (87) Stoll A. : *Indian Pharm.*, 1953, *8*, 349-359 ; *Prod. pharm.*, 1954, 164. — (88) Tarabini G., Terencio J. : *Fontilles*, 1958, *4*, 345-353. — (89) Uchida M. : *Lepro*, 1935, *6*, f. 2 ; *B.I.P.*, 1936, 747.

(90) Wechselberg K. : *Zeitschr. f. Hyg. und Inf. Krank.*, 1958, *145*, 380-394 ; *B.I.P.*, 1959, 59-10212. — (91) Weisberger A.S., Pensky J. : *Science* (Lancaster), 1957, 126, n° 3283, 29 nov. — (92) Welch T.B. : *Lep. Rev.*, 1934, *5*, 158 ; *Arq. Serv. Nac. Lepra* (Rio J.), 1946, *4*, 3, 343. — (93) Yoshinaga T. : *Lepro*, 1952, *21*, 41-50 ; *I.J.L.*, 1953, 287. — (94) Zirilli L., Abate A. : Il test de Thorn nella lebbra. - *Ann. italian. Derm. e Sif.*, 1953, *8*, 254-258.

CONCLUSION

« Our primary concern is with the patient, not the bacilli which have invaded him. »

T.F. Davey.

« Un aspect encourageant du problème de la lèpre est que les rapports entre le parasite et l'hôte sont étroitement balancés. Il est donc possible que des mesures d'une efficacité, non absolument démontrée en apparence, puissent faire pencher la balance en faveur de l'homme. »

J.-A. Doull.

L'éradication de la lèpre n'est pas essentiellement liée à la découverte de médicaments nouveaux. Les moyens dont dispose actuellement le thérapeute sont convenables et il ne semble pas, comme l'a fait remarquer Ridley, que le traitement puisse être considérablement amélioré par l'introduction de médicaments plus actifs : que les agents soient bactéricides ou bactériostatiques, le léprologue est limité par les réactions sévères consécutives à une thérapeutique trop brutale. Le diagnostic précoce, la longue patience du malade et du médecin sont des éléments de première importance pour l'arrêt de la maladie.

Cependant des progrès peuvent être accomplis dans les associations de médicaments, sans doute aussi dans leur tolérance et leur activité sur les systèmes de défense. Dans la protection des « contacts » la chimioprophylaxie semble porter ses premiers fruits.

Si, à travers les âges, la tuberculose a chassé la lèpre, comme le dit Chaussinand, et si la vaccination par le B.C.G. permet à son tour de chasser la tuberculose, il semble logique de recourir au vaccin pour lutter avec la même arme sur les deux fronts. « Rien à perdre et peut-être quelque chose à gagner », dit-on, en attendant que l'étude statistique ait affirmé l'efficacité de la méthode. Toutefois, les campagnes de vaccination sont coûteuses ; la chimiothérapie fait baisser l'indice de néo-infection d'une population dans des proportions considérables et il ne semble pas que la vaccination des « contacts » au moyen du B.C.G. vienne ajouter à ce succès un facteur favorable de plus. De toute manière, l'immunologie n'a pas dit son dernier mot et, dit Bushby, il semble souhaitable qu'elle vienne au secours de la chimiothérapie.

La thérapeutique expérimentale des maladies mycobactériennes et fongiques a permis de sélectionner plusieurs substances qui se sont révélées actives contre la maladie de Hansen. Il est possible aussi que cette méthode de sélection palliative et plutôt empirique ait éliminé *a priori*, de la thérapeutique de la lèpre, des agents dignes d'intérêt ; l'histoire récente des diaminodiphénylsulfoxydes, révélés après quinze ans de mise en sommeil, en est un exemple. Les nouvelles méthodes de cultures de tissus, les études métaboliques, l'immunochimie permettront sans doute une « stimulation de nos systèmes de défense » contre l'igno-

rance, et l'introduction au laboratoire du bacille lépreux et d'autres mycobactéries actuellement non cultivables.

L'implantation de la lèpre dans une contrée paraît étroitement liée à la situation économique et sociale de ses habitants ; dans la défense de l'individu contre les grandes endémies le facteur nutritionnel est, semble-t-il, de toute première importance ; la meilleure des prophylaxies serait une politique alimentaire tendant à apporter aux organismes carencés les éléments qui leur manquent pour lutter efficacement contre l'infection.

La maladie de Hansen est en effet l'apanage des populations improductives et déshéritées ; aussi les recherches qu'elle nécessite n'ont-elles pas reçu d'aide importante à la façon de la tuberculose, du cancer ou des cardiopathies. Considérée le plus souvent comme une « maladie à part », elle n'a pratiquement pas bénéficié du fructueux travail d'équipe. Il semble cependant que ce problème soit actuellement reconsidéré, grâce à l'appui moral et financier de l'Organisation Mondiale de la Santé, du Fonds International de Secours à l'Enfance et de quelques organismes privés.

Qu'on la nomme « leontiasis » ou « maladie de Hansen », vocables destinés à en cacher la honte et l'horreur, il n'en demeure pas moins que la lèpre frappe, dit-on, douze millions d'individus. Estimation bien faible sans doute. L'humanisme contemporain a banni le « *sis mortuus mundo* », minimisant le caractère contagieux de l'infection. Le monde actuel tend à voir dans la lèpre une maladie comme les autres. Des hommes de bonne volonté s'y emploient avec beaucoup de dévouement, de patience et de charité ; et c'est un grand bien.

La thérapeutique actuelle permet d'arrêter l'évolution de la maladie, quelquefois même de guérir le malade. Les méthodes de « réhabilitation » autorisent l'infirme à reprendre sa place dans la société. Mais la lèpre, sournoisement, se propage ; depuis des millénaires elle poursuit l'humanité. Elle guette l'enfant du lépreux qui, dans quelques années, sera victime des mutilations..., à moins qu'une extension de la prophylaxie ne vienne mettre un terme à ce triste héritage du passé.

ANNEXES

Travaux du Laboratoire de Chimie Thérapeutique
Institut Marchoux, Bamako (1951-1957)

ANNEXE I

PRÉPARATION DE L'HUILE NEUTRE D'HYDNOCARPUS WIGHTIANA [a]

Les acides gras libres d'une huile peuvent être éliminés par extraction à l'aide d'un solvant tel que l'éthanol (400), (638), (318), (609), ou encore par neutralisation au moyen d'alcalis ou de carbonates alcalins en solution. En 1939, Rivoalen (687) proposait une méthode de neutralisation par le carbonate de sodium *sec* qui présente les avantages d'améliorer le rendement en huile neutre, d'éviter la formation d'émulsions, et permet d'obtenir directement une huile privée d'eau.

Par ce procédé, la neutralisation est pratiquement complète lorsque l'état hygrométrique de l'air maintient, dans l'huile comme dans le carbonate, un certain degré d'humidité ; elle est imparfaite en milieu strictement anhydre. Différents essais ont permis de mettre au point un procédé de neutralisation dérivé de celui de Rivoalen et qui fournit, de façon constante, des huiles dont l'indice d'acide est inférieur à 0,05. Le principe en est le suivant : une certaine quantité d'eau est émulsionnée dans l'huile ; du carbonate de sodium sec pulvérulent est ajouté en excès. Une fraction du carbonate se répartit uniformément et forme, avec les acides gras libres, un savon de sodium très peu soluble dans l'huile ; l'excès de carbonate se transforme partiellement en carbonate hydraté. Une simple filtration permet de séparer l'huile neutre du résidu qui est formé d'huile, de carbonate sec, de carbonate hydraté et de savons.

Mode opératoire

Maintenue à la température de 30° à 40°, l'huile, d'acidité connue, est additionnée d'eau dans la proportion de 1/60. Une émulsion fine se forme en un quart d'heure par simple mélange. Une agitation rapide n'est pas conseillée. Le liquide est ensuite additionné, par petites fractions, de carbonate de sodium sec pulvérulent qui est maintenu en suspension pendant une heure par agitation *lente*. Une quantité de carbonate de sodium équivalente à la première est encore ajoutée dans les mêmes conditions ; la neutralisation est obtenue après trois heures en tout d'agitation continue. L'acidité de l'huile est alors titrée et l'huile neutre, limpide, est recueillie après filtration.

Il est difficile de préciser la quantité exacte de carbonate de sodium à mettre en œuvre ; elle n'est pas directement proportionnelle à l'acidité de l'huile. Il en faut un assez grand excès car le carbonate pulvérulent se recouvre d'une pellicule d'huile ou de savon et ne réagit qu'en partie. A titre d'exemple, pour 60 litres d'huile brute ayant un indice d'acide compris entre 4 et 5, le poids total de carbonate de sodium du commerce (dit *anhydre*) est de 1,200 kg à 1,750 kg selon le degré de ténuité de la poudre. Pour un indice d'acide double, il faut utiliser plus que le double de carbonate.

Le rendement, par simple filtration sur papier, est de l'ordre de 80 p. 100. Les huiles dont l'indice d'acide est supérieur à 0,05 (b) sont refusées et soumises à une neutralisation plus poussée.

Il est possible de récupérer environ 5 p. 100 d'huile à partir des résidus de neutralisation, en traitant ceux-ci par l'eau bouillante ; l'huile obtenue par ce procédé est *acide* et doit être neutralisée dans les conditions décrites ci-dessus.

(a) Les références citées se rapportent au chapitre « Les huiles chaulmoogriques ».

(b) En présence de gaïacol, l'acidité est déterminée en solution chloroformique par une solution alcoolique décinormale de potasse ou de soude (cf. Annexe 2, Circulaire n° 4-4/s. du 12 février 1936 : Commission Consultative de la Lèpre).

L'huile neutre est mise en ampoules de 5 ml ou en flacons multidoses de 50 ml (394) et stérilisée par autoclavage d'une demi-heure à 120° (c).

Dosage des savons dissous

Les savons de sodium de la série chaulmoogrique sont extrêmement peu solubles dans les huiles ; par la méthode indiquée à propos des esters (cf. *Annexe II*) ils ne sont retrouvés qu'à l'état de traces. L'huile neutralisée ne retiendrait pas de glycérine, selon Labernadie et Guichard (439).

Emploi

L'huile neutre d'Hydnocarpus Wightiana ainsi préparée est injectable par toutes les voies, y compris la voie intraveineuse, pour le traitement de la lèpre (2 à 3 injections de 5 ml par semaine pour un adulte). Elle est bien tolérée et ne provoque pas de toux. Cette huile neutre, gaïacolée à 4 p. 100, sert également à la préparation de suspensions de D.D.S. et de Tb I (393).

(c) La British Pharmacopœia (Ed. 1948) recommande la stérilisation à 150° (cf. 120).

ANNEXE II

PRÉPARATION DES ESTERS ÉTHYLIQUES DE GORLI [a]

A. — ETUDE D'UNE TECHNIQUE

Cole et Cardoso (212) ont proposé en 1936 une technique d'estérification qui a été appliquée au beurre de Gorli. Plusieurs essais ont été faits avec des proportions différentes d'alcool à 95° (b) et de catalyseur d'alcoolyse ($SO_4 H_2$) ; l'indice de réfraction a servi à contrôler le degré de pureté des esters obtenus.

Technique

Dans un ballon de 6 litres on verse successivement le mélange d'alcool et d'acide sulfurique, puis le beurre de Gorli fondu. On ajoute quelques grains de pierre ponce. Un réfrigérant ascendant est placé sur le ballon. On laisse reposer pendant une nuit. Par le réfrigérant, on fait passer un courant de CO_2 qui aboutit au fond du ballon et qui est réglé de façon que les bulles puissent être comptées. Le mélange est porté progressivement à douce ébullition ; celle-ci est maintenue pendant 8 heures et, l'opération étant terminée, le liquide est laissé au repos pendant une nuit. Les esters sont lavés par l'eau bouillante jusqu'à neutralité.

Les indices sont alors mesurés sur les esters déshydratés par le sulfate de sodium anhydre :

(a) Les références citées se rapportent au chapitre « Les huiles chaulmoogriques ».

(b) L'alcool à 95° est choisi en raison de son faible prix de revient.

Proportions :	ESSAI N° 1		ESSAI N° 2		ESSAI N° 3		ESSAI N° 4	
beurre de Gorli	1.900 g		1.900 g		1.900 g		1.900 g	
alcool 95°	2.000 ml		2.000 ml		2.500 ml		2.500 ml	
$SO_4 H_2$ 66° B	200 ml		240 ml		200 ml		270 ml	
	(5 p. 100 V/V)		*(6 p. 100 V/V)*		*(4,5 p. 100 V/V)*		*(6 p. 100 V/V)*	
	Beurre	Ester	Beurre	Ester	Beurre	Ester	Beurre	Ester
Indice d'acide	21,4	3,8	21,8	3,5	22,0	3,8	22,0	3,5
n^{50}_{D} mesuré	1,4683	1,4488 (c)	1,4677	1,4483	1,4675	1,4488	1,4676	1,4482

(c) L'indice de réfraction des esters éthyliques de Gorli varie de 0,000385 par degré centigrade.

Ester éthylique de référence

Un ester, qui servira de terme de comparaison, est préparé de la façon suivante : 50 grammes de beurre de Gorli sont traités à chaud par de la potasse alcoolique. Les acides gras sont ensuite libérés, dissous dans le benzène, desséchés. Après évaporation du solvant, l'estérification est pratiquée sur la totalité de ces acides gras, par l'alcool absolu contenant de l'acide sulfurique en dissolution.

Ces esters éthyliques, purifiés, ne contiennent plus de glycérides. Leur indice d'acide est de 3 et leur indice de réfraction n_D^{50} est de 1,4482. Les impuretés sont formées des acides gras libres ; une purification plus poussée risquerait de modifier les proportions des composants.

Comparaison des essais

L'indice de réfraction des glycérides, comme celui des esters, varie beaucoup en fonction de la proportion d'acides gras libres. Aussi est-il nécessaire de corriger les indices de réfraction mesurés du beurre et des esters, en fonction de leur teneur en acides gras libres. Les acides gras totaux de Gorli ont un indice de réfraction n_D^{50} de 1,4589. A partir des indices *mesurés* sont donc *calculés* les indices de réfraction des produits correspondants d'acidité nulle :

	ESSAI N° 1		ESSAI N° 2		ESSAI N° 3		ESSAI N° 4		ESTER DE REFERENCE	
	Beurre	Ester	Beurre	Ester	Beurre	Ester	Beurre	Ester	Beurre	Ester
Indice d'acide	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
n^{50}_{D} calculé	1,4694	1,4486	1,4688	1,4481	1,46855	1,4486	1,4687	1,4480	1,4688	1,44805

Le pourcentage d'ester obtenu dans les différents essais est ensuite calculé d'après la formule donnée par PERKINS (212) :

$$\text{Ester p. 100} = \frac{\text{n (de la matière grasse)} - \text{n (de l'ester)}}{\text{n (de la matière grasse)} - \text{n (de l'ester de référence)}} \times 100$$

— ESSAI N° 1 : ester éthylique $= \frac{0{,}0208}{0{,}02075} \times 100 \simeq 100$ p. 100 ;

— ESSAI N° 2 : ester éthylique $= \frac{0{,}0207}{0{,}02075} \times 100 \simeq 100$ p. 100 ;

— ESSAI N° 3 : ester éthylique $= \frac{0{,}01995}{0{.}02075} \times 100 \simeq 96$ p. 100.

— ESSAI N° 4 : ester éthylique $= \frac{0{,}0207}{0{,}02075} \times 100 \simeq 100$ p. 100.

Dans les essais n°s 1, 2 et 4, l'estérification est maximale, alors que dans l'essai n° 3 elle est légèrement insuffisante (proportion d'acide sulfurique inférieure à 5 p. 100).

En pratique, les proportions adoptées seront celles de l'essai n° 1, qui consomment moins d'alcool et moins d'acide que les autres, c'est-à-dire :

beurre de Gorli	1.900 grammes (soit deux litres)
alcool à 95°	2.000 ml
acide sulfurique 66° B	200 ml

La technique d'estérification préconisée par Cole et Cardoso pour l'huile d'Hydnocarpus Wightiana est donc parfaitement applicable à la préparation des esters éthyliques totaux de Gorli.

B. — NEUTRALISATION ET PURIFICATION DES ESTERS

— Essai de neutralisation par la chaux.

L'ester brut, lavé et non déshydraté, est neutralisé par addition de chaux vive pulvérulente. Même après filtration, la chaux forme une microsuspension au sein du liquide ; il est difficile de l'éliminer et les essais n'ont pas été poursuivis malgré l'excellence de la neutralisation.

— Essai de neutralisation par la magnésie.

Un ester brut titrant 3,9 d'indice d'acide, lavé et non déshydraté, est agité pendant 3 heures avec de la magnésie calcinée. L'incide d'acide est alors nul. De nombreux lavages sont nécessaires pour éliminer les savons de magnésie, qui sont nettement plus solubles dans les esters que les savons de sodium. Ces lavages conduisent à la formation d'émulsions, qui entraînent de fortes pertes et font déconseiller cette méthode de neutralisation. Van Arkel et Van Sonsbeek (852) ont abouti à des conclusions similaires à propos de la neutralisation des huiles injectables et préconisent finalement l'emploi de la soude.

— Neutralisation par le carbonate de sodium sec.

La neutralisation se pratique comme pour les huiles (cf. *Annexe I*), à la différence près que les esters bruts contiennent déjà de l'eau émulsionnée. Il suffit donc d'ajouter le carbonate de sodium sec pulvérulent, dans la proportion de 1,750 kg pour 60 litres d'ester titrant environ 4 d'indice acide (d). L'agitation dure trois heures. Généralement les esters obtenus ont un indice d'acide inférieur à 0,10 ; sinon, la neutralisation est à reprendre.

Le produit se présente généralement sous forme d'un liquide ambré, un peu plus foncé que les esters d'Hydnocarpus. Une teinte franchement brune serait l'indice de la présence de produits d'oxydation irritants. Une décoloration sensible peut être obtenue par l'action de substances adsorbantes, ou encore de métabisulfite de potassium qui, selon Kruithof (423), éliminerait les aldéhydes gras provenant de la transformation des ozonides (peroxydes). Mais la méthode la plus simple consiste à décolorer les esters par la vapeur d'eau (212), (232). On peut aussi faire bouillir pendant demi-heure, dans un ballon, une partie d'eau en présence d'une partie d'esters colorés ; il y a décoloration partielle et les produits volatils à odeur âcre sont éliminés. Mais des esters colorés, préparés correctement à partir d'une huile fraîche, ne sont pas plus douloureux à l'injection que des esters décolorés. Ce sont les huiles *anciennes* qui donnent naissance à des composés irritants.

Il suffit en général de laver convenablement les esters à l'aide d'eau bouillante pour obtenir une bonne décoloration. On pratique une dizaine de lavages successifs, sans agiter, de façon à éviter les émulsions. Une certaine quantité de savons reste néanmoins dissoute dans les esters ; ils sont insolubilisés par agitation de vingt minutes en présence de chlorure de calcium dans la proportion de 1 pour 100. Les esters sont ensuite filtrés.

(d) En partant soit d'un beurre de Gorli qui titre 25, soit d'une huile d'Hydnocarpus, qui titre 5 d'indice d'acide, l'acidité des esters bruts est sensiblement identique.

La présence de savon dans l'ester se traduit, après refroidissement, par la formation d'un gel, qui a été attribué à tort à la cristallisation de glycérides à point de fusion élevé ; en effet il ne reste pas de glycérides libres dans l'ester préparé selon la technique décrite ici. La formation de gel n'a jamais lieu lorsque les esters ont été traités par le chlorure de calcium.

Une dernière opération consiste à déshydrater les esters en les agitant pendant trois heures avec 3 p. 100 de sulfate de soude anhydre. Ils sont encore filtrés et additionnés de 4 p. 100 (P/V) de gaïacol. Après une semaine de repos, une dernière filtration élimine le léger dépôt qui a pu se former.

— Dosage des savons dans les esters.

ALCALINITÉ DES CENDRES

5 ml d'esters sont chauffés au bain de sable, dans une capsule à feu de 500 ml, jusqu'à disparition des fumées. Une calcination légère est ensuite faite sur la flamme d'un bec Mecker, la capsule étant recouverte d'une plaque d'amiante pour éviter les pertes. Les cendres sont reprises par 2 ml d'acide chlorhydrique 0,02 N, 5 gouttes de phénolphtaléine alcoolique exactement neutralisée et 25 ml d'eau neutre. L'excès d'acide est titré en retour par la soude 0,02 N à l'aide d'une microburette au 1/100 de ml :

1 ml HCl 0,02 N = 6,04 mg de chaulmoograte de sodium
5,82 mg de chaulmoograte de magnésium

Cette technique, bien qu'imparfaite, donne une approximation suffisante.

Les contrôles faits sur des échantillons d'esters ont fourni les résultats suivants :

Echantillon n° 1 : Ester de Gorli brut (I.A. = 7) témoin.
Alcalinité des cendres = 0,035 p. 100 (exprimée en chaulmoograte de sodium).

Echantillon n° 2 : Ester neutralisé par le carbonate de soude et contenant des savons sous forme de gels.
Alcalinité des cendres = 0,103 - 0,105 p. 100 (en chaulmoograte de sodium).

Echantillon n° 3 : Ester n° 2 lavé à l'eau bouillante et déshydraté par le sulfate de soude.
Alcalinité des cendres = 0,054 (en chaulmoograte de sodium).

Echantillon n° 4 : Ester n° 3 traité par le chlorure de calcium.
Alcalinité des cendres = 0,032 - 0,047 (en chaulmoograte de sodium).

Echantillon n° 5 : Ester neutralisé par la magnésie (non lavé).
Alcalinité des cendres = 0,640 p. 100 (en chaulmoograte de magnésium).

En somme, l'alcalinité des cendres des esters traités selon le procédé décrit ci-dessus est du même ordre que celle des esters de Gorli bruts, non traités (échantillons n° 4 et n° 1).

Emploi

Les esters de Gorli, comme ceux d'Hydnocarpus, sont encore employés actuellement dans un but esthétique, en injections intradermiques dans les lésions apparentes de la lèpre. Ils servent aussi à la préparation de suspensions injectables de D.D.S. et de Tb I (393).

ANNEXE III

IDENTIFICATION DES HUILES CHAULMOOGRIQUES PAR UNE RÉACTION SPÉCIFIQUE (a)

Pour caractériser l'huile de chaulmoogra et ses dérivés, plusieurs réactions ont été proposées : réactif sulfomolybdique (36), réactif sulfovanadique (607), perchlorure de fer en milieu alcoolique (849) que VALENTI appliquait à la recherche de l'acide chaulmoogrique dans les liquides biologiques : aucune de ces réactions n'est spécifique. En présence de trichlorure d'antimoine (110), les acides de la série chaulmoogrique prennent une teinte bleue d'intensité assez faible. La Pharmacopée Internationale a proposé encore l'action de l'acide sulfurique sur une solution chloroformique de dérivés chaulmoogriques (coloration verte) (48).

La réaction suivante pourrait être appliquée éventuellement à l'analyse quantitative. Elle dérive des procédés de préparation des huiles nitrées (105), (462) :

Dans un tube à hémolyse, on laisse évaporer une solution chloroformique d'acide chaulmoogrique pur (par exemple : 50 gouttes contenant 1 mg d'acide). On ajoute une goutte d'acide nitrique concentré ; après une heure de contact on ajoute 2 ml de chloroforme. Le chloroforme prend une belle teinte dichroïque, gris-mauve par transparence et rouge par réflexion. La coloration est stable et encore sensible avec 0,5 mg d'acide chaulmoogrique. Pour des quantités plus importantes d'acide cyclopenténique, il est nécessaire d'augmenter la proportion d'acide nitrique (de 1 à 10 gouttes).

Cette réaction est positive également avec les acides gras totaux d'Hydnocarpus Wightiana ou de Caloncoba echinata, les esters éthyliques, les huiles commerciales brutes (acides) ; elle est négative, en revanche, avec l'huile d'Hydnocarpus neutralisée. La coloration disparaît par addition d'anhydride acétique, d'eau, d'alcool, d'éther, d'acétone, de nitrite de sodium, d'hydrogène naissant.

Cette réaction a été essayée sur les huiles suivantes :

Palmiste	Sésame
Végétaline	Axonge
Olive	Soja
Œillette	Ricin
Amandes douces	Coton
Colza	Lanoline
Lin	Foie de morue
Arachide	

La réaction est négative sur la plupart de ces huiles. L'huile de palmiste, la lanoline prennent une faible coloration jaune, l'huile de coton une faible coloration rosée. L'huile de soja prend une teinte orangée. L'huile de foie de morue se colore en jaune foncé intense et l'huile d'arachide en rose.

Aucune de ces huiles ne donne la coloration bleutée très intense qui peut être observée en présence d'acides de la série chaulmoogrique.

(a) Les références citées se rapportent au chapitre « Les huiles chaulmoogriques ».

ANNEXE IV

OXYDO-RÉDUCTION DU BLEU DE MÉTHYLÈNE EN PRÉSENCE D'ACIDE ASCORBIQUE, DE PLASMA SANGUIN ET DE DÉRIVÉS CHAULMOOGRIQUES

En 1951, M. Polonovski et L. Robert (640) (a), étudiant l'oxydo-réduction du bleu de méthylène par l'acide ascorbique en présence de lait, montraient que les liquides contenant des acides gras non saturés avaient un rôle protecteur vis-à-vis des agents oxydants. On sait aussi (et c'est un test de diagnostic précoce) que les substances lipoïdiques des tissus lépreux recolorent le bleu de méthylène transformé normalement *in vivo* en leucodérivé (b).

« Si l'on introduit dans une série de tubes à hémolyse une quantité égale » d'une solution citrique d'acide ascorbique de concentration croissante et une » solution de bleu de méthylène, le tout tamponné à pH 7 par des phosphates » mono- et disodique, et qu'on ajoute quelques gouttes d'huile de vaseline, le » temps de *décoloration* est, à 20°, de 15 minutes environ pour 10 mg d'acide » ascorbique et de 90 secondes pour 50 mg. Quelques jours après, on constate » que l'huile surnageante s'est colorée en *bleu-indigo* d'une façon d'autant plus » intense que le tube contenait davantage d'acide ascorbique » (Polonovski-Robert) (640). Ce colorant lipo-soluble ne serait pas le bleu de méthylène mais l'azur B, son dérivé déméthylé.

L'action des dérivés huileux sur l'oxydo-réduction du bleu de méthylène a été étudiée *in vitro* dans des conditions expérimentales se rapprochant des conditions thérapeutiques, c'est-à-dire en présence de plasma sanguin.

L'huile d'arachide, dont l'indice d'iode est voisin de celui de l'huile d'Hydnocarpus Wightiana, a été retenue, pour les essais témoins. Différents protocoles ont été adoptés (c) avec des quantités variables d'acide ascorbique, de bleu de méthylène, à des pH de 7 à 8,2, à différentes températures, sous pression ordinaire ou réduite, avec ou sans huile de vaseline. L'huile (Hydnocarpus ou arachide) a été introduite soit en nature, soit additionnée de cholestérol, sous forme d'ester éthylique, ou encore sous forme de savon.

A titre d'exemple, les concentrations suivantes ont été essayées :

	Tube témoin	Tube n° 1	Tube n° 2	Tube n° 3	Tube n° 4	Tube n° 5
Plasma sanguin	2 ml	2 ml	2 ml	2 ml	2 ml	2 ml
Tampon phosphaté 0,1 M (pH = 7,2)	3 ml	3 ml	3 ml	3 ml	3 ml	3 ml
Bleu de méthylène N/400	1 ml	1 ml	1 ml	1 ml	1 ml	1 ml
Chaulmoograte de K 0,2 M (d) .	0 ml	1 ml	2 ml	3 ml	4 ml	5 ml
Oléate de K 0,2 M (d)	5 ml	4 ml	3 ml	2 ml	1 ml	0 ml
Acide ascorbique	40 mg	40 mg	40 mg	40 mg	40 mg	40 mg
Huile de vaseline (en surface) ..	1 ml	1 ml	1 ml	1 ml	1 ml	1 ml

(a) Voir bibliographie du chapitre « Les huiles chaulmoogriques ».
(b) Voir chapitre « Propriétés physico-chimiques et activité thérapeutique », § Oxydo-réduction.
(c) Les détails de ces essais, déjà anciens, n'ont été notés qu'en partie.
(d) Savons totaux.

Le temps de décoloration était noté et les tubes examinés après plusieurs jours.

Dans d'autres essais, le chaulmoograte et l'oléate de potassium étaient remplacés par l'huile d'Hydnocarpus et l'huile d'arachide à la dose d'une à cinq gouttes par tube, ou encore par des esters.

Ces essais n'ont pas montré d'activité spécifique des dérivés chaulmoogriques sur le temps de décoloration. Toutefois, lorsqu'un dérivé *chaulmoogrique* ou *oléique* est additionné au milieu sous une forme quelconque (ester, huile émulsionnée, savon), l'huile de vaseline surnageante ne se colore pas en bleu-azur après quelques jours ; sans addition de ces produits, l'huile de vaseline se colore progressivement.

Il semble donc que les dérivés chaulmoogriques essayés aient, sur l'oxydoréduction du bleu de méthylène par l'acide ascorbique en présence de plasma, une activité voisine de celle des lipides ayant un indice d'iode voisin.

ANNEXE V

SUSPENSIONS CHAULMOOGRIQUES DE Tb I

(Tb I-retard)

Comme les thiosemicarbazones sont plus difficiles à manier que les sulfones, il semble que le rythme hebdomadaire soit convenable pour les premiers essais ; il permet d'ailleurs d'associer au Tb I une quantité appréciable de chaulmoogra. Les premières préparations contiennent 600 mg de Tb I et sont injectées une fois par semaine par voie musculaire, mais les résultats cliniques sont légèrement insuffisants. De nouveaux essais sont entrepris alors avec 900 mg de Tb I ; cette dose un peu trop forte provoque chez quelques malades des signes d'intolérance. En fin de compte, la dose hebdomadaire de 750 mg est, après cinq ans d'essais, considérée comme acceptable du point de vue clinique pour un adulte de 40 à 70 kg.

Préparation

Au moyen d'une technique identique à celle de la préparation des suspensions de D.D.S. (cf. *Annexe VI*), le mélange suivant est réparti en ampoules de 6 ml :

Thioacétazone cristallisée (Livazone Specia)		75 g
Huile neutre d'H. Wightiana (indice d'acide < 0,05)	mélange à parties égales et gaïacolé à 4 p. 100 q.s.p.	600 ml
Chaulmoograte d'éthyle non distillé (indice d'acide < 0,10)		

La suspension est stérilisée à l'autoclave à 110° pendant 20 minutes. 6 ml de cette préparation contiennent 750 mg de Tb I.

Contrôle chimique

L'étude de la concentration sanguine a été faite, dans chaque série, après plusieurs mois de traitement. Les prises de sang avaient lieu le lendemain du jour de l'injection (2e jour), le 5e jour et le 7e jour. Le tableau ci-dessous a été établi d'après les résultats observés chez :

6	malades	pour	la suspension	600
12	»	»	»	750
10	»	»	»	900

	Taux de Tb I (par ml) dans le plasma sanguin après injection de :		
	Suspension 600 mg (a)	Suspension 750 mg (b)	Suspension 900 mg (b)
2e jour	1,5 à 2 µg	0,5 à 2 µg	1 à 4,3 µg
5e jour	1,5 à 2,2 µg	0,5 à 2,9 µg	1,3 à 5,4 µg
7e jour	1,0 à 2,0 µg	0,5 à 2,2 µg	1,3 à 2,5 µg

(a) Taux déterminés selon la technique de Pascal et Dubost.
(b) Taux déterminés selon la technique de Cl. Jardin et Mlle Rayroux.

Les concentrations sanguines varient assez nettement d'un sujet à l'autre. Des teneurs exceptionnelles (qui ne sont pas incluses dans ce tableau) ont été observées :

1) chez un malade traité par la suspension 750 : les taux plasmatiques étaient respectivement de 17,0, 4,0 et 2,4 µg/ml aux 5e, 7e et 8e jour ;

2) chez un malade traité par la suspension 900 : les taux plasmatiques étaient de 24,0, 12,0 et 9,6 µg/ml aux 2e, 4e et 7e jour.

Ces résultats sont en accord avec les constatations faites par KLAPP sur le cobaye : les concentrations sont variables d'un animal à l'autre chez les cobayes normaux et les variations sont encore plus importantes chez les animaux tuberculeux.

Un examen détaillé de ces deux malades n'a permis de tirer aucune conclusion particulière, si ce n'est qu'ils supportaient aussi bien leur traitement que les autres.

ANNEXE VI

PRÉPARATION DES SUSPENSIONS CHAULMOOGRIQUES DE D.D.S.

(D D S - RETARD)

Le mélange à parties égales d'huile et d'ester éthylique de chaulmoogra a été adopté comme étant suffisamment fluide en pays tropical, facile à injecter, et nettement moins douloureux que le chaulmoograte d'éthyle seul.

Préparation

La formule de la suspension, pour traitement bimensuel, est la suivante :

D.D.S. pure		1,25 g
Huile neutre d'H. Wightiana (indice d'acide < 0,05)	mélange à parties égales gaïacolé à 4 p. 100 (a)	
Chaulmoograte d'éthyle non distillé (indice d'acide < 0,10)	q.s.p.	6 ml

Dans un appareil émulsionneur sont versés 125 g de D.D.S., puis 510 ml d'un mélange à volumes égaux d'huile de chaulmoogra et de chaulmoograte d'éthyle gaïacolés, la D.D.S. adhérant aux parois du récipient étant entraînée de façon à éviter les grumeaux. La mise en suspension est faite par trois agitations successives de 30 secondes à 14.000 tours/minute. Le liquide est versé dans le réservoir d'un appareil mélangeur destiné à maintenir l'homogénéité de la suspension au cours du remplissage des ampoules.

L'appareil mélangeur se compose d'un récipient animé d'un mouvement rotatif, et d'un agitateur fixe. A la partie inférieure de cet agitateur vient aboutir le tuyau d'aspiration d'une remplisseuse. Lorsque le récipient est en rotation, la suspension est maintenue homogène grâce au bras fixe de l'agitateur qui, par sa forme et sa disposition, s'oppose à la rotation du liquide et, en même temps, à la force centrifuge. Le mouvement de l'appareil est assez lent, environ un tour par seconde.

La répartition en ampoules est faite au moyen d'une remplisseuse à pédale du type P.K.B. Le débit est réglé à 6,6 ml par ampoule.

Afin de faciliter la mise en suspension au moment de l'emploi, on utilise des ampoules-matras de 10 ml, à col large, dans lesquelles on place une bille de verre de 4 à 5 mm de diamètre. Les ampoules remplies sont soudées au chalumeau et disposées verticalement afin d'éviter une sédimentation dans le col. *Dès que les ampoules sont scellées,* elles sont placées dans un autoclave froid (b) ; le chauffage est établi *très progressivement ;* la stérilisation se fait à 110° pendant vingt minutes. Ces précautions sont indispensables si l'on veut éviter l'agglomération des cristaux. Les ampoules, après refroidissement, sont plongées dans un bain détergent, rincées, séchées, étiquetées et conditionnées.

(a) Avec des cristaux fins, de l'ordre de 5 à 15 μ, utiliser un mélange moins visqueux : huile de chaulmoogra - chaulmoograte d'éthyle (1/3).

(b) La stérilisation peut aussi se faire par tyndallisation de 1 heure à 70°, pendant 3 jours consécutifs.

PREPARATION DES SUSPENSIONS DE D. D. S. A L'INSTITUT MARCHOUX DE BAMAKO.

Au premier plan, à gauche, remplisseuse P.K.B. et appareil ménager avec agitateur fixe.

Contrôle de fabrication

A l'aide d'une pipette jaugée à sec, mesurer, après homogénéisation, 1 ml de suspension. Rincer la pipette à l'éther de pétrole. Epuiser à plusieurs reprises par ce solvant, en centrifugeant à chaque fois. Peser le résidu de D.D.S. :

Le poids de D.D.S. doit être de 1,25 g/6, soit environ 210 mg. La D.D.S. est dissoute à chaud dans 30 ml d'acide chlorhydrique a 5 p. 100 en poids ; elle est dosée par diazotation (847) (c).

Autre technique : cf. *British Pharmaceutical Codex*, 1959, p. 998.

Contrôle de stérilisation

Les chaulmoogriques injectables (même s'ils sont mal stérilisés) ne provoquent pas d'abcès. L'expérience de plusieurs centaines de milliers d'injections faites en Afrique occidentale a montré qu'il en était de même pour les suspensions chaulmoogriques de D.D.S. et de Tb I, préparées dans les conditions décrites ici à partir de chaulmoogriques neutres et non distillés.

Le contrôle de stérilité des préparations est assez délicat à réaliser (c) (232), (232 *bis*). La D.D.S. peut être inactivée par addition de P.A.B. au milieu de culture (245) ; Duchenne a décrit plusieurs procédés de contrôle applicables aux huiles (245).

N.B. — Il peut se former, avec le temps, un dépôt brun sur la masse cristalline ; il est dû à une cristallisation de la D.D.S. dissoute dans le véhicule. Il y a avantage, pour éviter sa formation, à utiliser un chaulmoograte d'éthyle peu coloré, préparé en atmosphère inerte.

L'addition d'agents tensio-actifs (ex. : Tween 80 à 0,25 p. 1.000), destinés à éviter la prise en masse du sédiment (452), n'a pas été expérimentée.

(c) Les références indiquées ici se rapportent à la bibliographie du chapitre « La D.D.S. et ses dérivés ».

ANNEXE VII

ÉTUDE DES SUSPENSIONS-RETARD DE D.D.S.

EMPLOI DU CHAULMOOGRATE D'ÉTHYLE DE LA GÉLOSE ET DE LA CARBOXYMÉTHYLCELLULOSE

(avec la collaboration technique de A. Stoll, M. Jacquesson, A. Coique et S. Dabo)

Les prises de comprimés au rythme hebdomadaire ou bi-hebdomadaire constituent la forme de traitement la plus pratique, la moins coûteuse, mais aussi la moins efficace et d'emploi limité (513), (291), (337), (336), (352), (344), (353). (668), (729) (a).

Les sulfones-"retard" injectables ont pour principal intérêt de permettre le traitement des lépreux éloignés des centres. Elles doivent présenter certaines qualités :

1) Stabilité pendant au moins une année sous climat tropical,

2) Mise en suspension aisée et rapide,

3) Injection intramusculaire facile à faire, à l'aide d'une aiguille de 10/10e de diamètre extérieur (b),

4) Sulfonémie consécutive à l'injection aussi constante que possible jusqu'à l'injection suivante et située en moyenne entre 2 et 3 mg de D.D.S. par litre de sang.

La nécessité de traiter les lépreux très éloignés des centres a conduit à espacer de plus en plus le rythme des injections (23), (24). Il semble toutefois improbable que le rythme mensuel soit dépassé.

En thérapeutique-"retard", il est nécessaire d'injecter des quantités élevées de sulfone-mère (1 à 2 grammes) et l'on ne peut guère envisager de réduire l'élimination de la D.D.S. en modifiant sa formule chimique de façon importante comme on a pu le faire pour d'autres substances (840).

Malgré les objections formulées (20), la forme « suspension » présente un grand intérêt :

— par le fait de sa faible solubilité, tant dans l'eau que dans les graisses, la D.D.S. sous forme cristallisée ne sera que lentement absorbée, étant ainsi d'elle-même une substance-"retard" ;

— on pourra concevoir un véhicule qui augmentera encore cet effet-"retard".

Pour retarder l'absorption de la D.D.S., il y aura plusieurs solutions :

— modifier la molécule de façon à libérer progressivement la D.D.S. ; bien entendu cette nouvelle molécule ne devra pas être trop lourde. Des travaux très intéressants ont été effectués dans ce sens avec les sulfones alcoylées (537), (306), (307).

— étudier l'influence de la taille des cristaux qui, *a priori*, doivent être absorbés d'autant plus lentement qu'ils sont plus volumineux. Une étude faite en Guyane en 1954 (327), malgré les conclusions des auteurs, n'était pas absolument convaincante : ceux-ci étudiaient en effet la sulfonémie après

(a) Les références indiquées se rapportent au chapitre « La D.D.S. et ses dérivés ».
(b) Le diamètre intérieur varie selon les fabricants.

injection de 1,50 g de D.D.S. (cristaux de 90 à 120 μ), et après injection de 1,20 g de D.D.S. (cristaux de 10 à 30 μ). Comparant la moyenne des taux observés, ils concluaient que 1,50 g de D.D.S. « gros grains » conduisent, pendant les six premiers jours, à une sulfonémie plus faible que 1,20 g de D.D.S. « grains fins ». Or, d'après les chiffres mêmes donnés par ces auteurs, on constate que les sulfonémies des 4e et 5e jours sont à peu près identiques dans les deux cas.

Dès 1947, COCHRANE, sur les conseils de FRANCIS (23), (164), (168), injectait à des malades une suspension de D.D.S. Pour les premiers essais, les suspensions étaient faites dans des huiles végétales (arachide, olive, coco, sésame, avec ou sans cire) (220), (608). Parfois la D.D.S. était associée à l'huile de chaulmoogra. Les injections se faisaient plusieurs fois par semaine (170). Les suspensions dans l'huile de coco n'étaient pas régulièrement résorbées (728). Les huiles de chaulmoogra, d'arachide formaient des préparations trop visqueuses (727) et on leur a préféré les esters éthyliques d'acides gras, plus fluides (c). La voie sous-cutanée qu'utilisait COCHRANE en 1949 (170) a été rapidement délaissée parce que trop douloureuse ; la voie intramusculaire est préférable.

En 1949, FLOCH essayait les premières suspensions aqueuses de D.D.S. qui étaient faites dans la polyvinylpyrrolidone, puis dans l'eau gélatinée (318), (327) ; le rythme des injections, tout d'abord quotidien (200 mg), devint bihebdomadaire (600 mg), (308). La préparation des suspensions en sérum physiologique, sans additif, se heurte à de sérieuses difficultés. Les suspensions aqueuses rencontreront un accueil favorable chez WILLIAMS (877), chez FLETCHER (282). Il ne semble pas que des essais aient été tentés avec la gomme arabique (434).

En 1950, SCHNEIDER (760) essaie d'injecter des doses importantes de D.D.S. (1,25 g) en suspension dans l'huile d'arachide ou dans le chaulmoograte d'éthyle, envisageant ainsi la possibilité d'un traitement bimensuel. Les essais entrepris alors, à ce rythme, à l'Institut Marchoux de Bamako, permettaient de conclure à d'excellents résultats thérapeutiques (527). La préférence allait toutefois au chaulmoograte d'éthyle, dont l'activité « retard » est supérieure à celle de l'huile d'arachide (520), (521). Actuellement, cette thérapeutique de la lèpre est c'assique et les doses prescrites par SCHNEIDER n'ont pas varié ; WHEATE, cependant, les trouve trop élevées pour l'Africain de l'Est (875). FLOCH, de son côté, expérimentait les véhicules aqueux et fixait son choix sur une solution colloïdale de gélose à 2 g. p. 1.000 dans le sérum physiologique (346), (347), (18), portant progressivement les doses de 1,20 g par semaine à 1,50 g toutes les trois semaines (326), (330).

Cette suspension, essayée également à l'Institut Marchoux par LAVIRON, montrait un intérêt certain, mais était malheureusement de mauvaise conservation. Une étude de cette question est rapportée plus loin.

Toujours dans le but d'espacer davantage les injections, l'Institut Marchoux mettait au point une suspension chaulmoogrique contenant 2,50 g de D.D.S., pour traitement mensuel (522) (524) ; les résultats thérapeutiques furent très acceptables.

Au même moment, FLOCH *et al.* (331) (329) préconisaient une suspension mensuelle gélosée dosée à 1,80 g de D.D.S., insistant par la suite sur la nécessité d'utiliser de « gros grains » de sulfone (jusqu'à 500 μ) (295), (296).

De son côté l'Institut Marchoux reprenait le problème de l'eau gélosée, en en modifiant la formule, et en injectant mensuellement 2 g de D.D.S. (524). Le Subtosan, en solution de même viscosité que l'eau gélosée, est difficilement utilisable pour les suspensions de D.D.S. (592).

En dernier lieu, et afin de pallier les inconvénients de la mauvaise conservation, la gélose a été remplacée par un produit plus stable, de formule chimique mieux définie, la carboxyméthylcellulose (CMC) (759).

(c) La suspension dans l'huile d'arachide, à 20 p. cent, figure au British Pharmaceutical Codex, éd. 1959, p. 998.

A. — ROLE DU VEHICULE

(CHAULMOOGRATE D'ETHYLE ET EAU GELOSEE)

INFLUENCE DE LA DIMENSION DES CRISTAUX

L'étude faite en 1953 (520), sur le rôle de l'huile d'arachide et du chaulmoograte d'éthyle, avait été entreprise dans les conditions mêmes du traitement collectif, chez des malades déjà soumis aux injections depuis plusieurs mois. Les conclusions étaient que le chaulmoograte d'éthyle (ou le mélange huile de chaulmoogra-chaulmoograte d'éthyle) produisait une sulfonémie à peu près régulière pendant quinze jours, lorsqu'on l'utilisait à raison de 5 ml pour 1,25 g de D.D.S.

L'étude rapportée ici, et qui a pour but unique de comparer la « valeur-retard » des véhicules et des cristaux, a été faite chez des malades qui n'avaient pas encore été traités.

Les échantillons de D.D.S. soumis aux essais sont dus à la complaisance des Laboratoires SPECIA.

Les cristaux de D.D.S. sont divisés en trois lots :

Catégorie A : cristaux très fins 100 p. 100 inférieurs à 20 μ (d), dont 50 p. 100 inférieurs à 2 μ.

Catégorie B : cristaux moyens 100 p. 100 inférieurs à 40 μ, dont 38 p. 100 inférieurs à 5 μ.

Catégorie C : gros cristaux, comprenant :

1,7 p. 100 inférieurs à 50 μ,
82 p. 100 entre 50 et 250 μ,
16,2 p. 100 entre 250 et 270 μ.

Trente malades de poids compris entre 48 et 70 kg reçoivent chacun une injection intramusculaire (dans la fesse) de 1 g de D.D.S. Les prises de sang sont faites trois fois par semaine, ainsi que les prélèvements d'urines (les malades n'étant pas hospitalisés, il est impossible de déterminer l'élimination urinaire par 24 heures). Les dosages sont pratiqués jusqu'à élimination totale de la D.D.S.

Dans un deuxième temps, lorsque les malades ne présentent plus trace de sulfone dans le sang et les urines, ils reçoivent une nouvelle injection. Mais, cette fois, on fait une permutation dans les séries, les malades de la suspension A sont mis à la suspension B, les B à la suspension C et les C à la suspension A. Les taux de sulfonémie sont multipliés par un coefficient individuel $\left(\nu = \frac{\text{poids corporel}}{60}\right)$ et ramenés ainsi à un sujet théorique de 60 kg

On obtient ainsi, pour chaque série, 10 courbes de sulfonémie correspondant 10 malades différents. Après la première injection, les prises de sang ont lieu les 1er, 3e, 5e, 7e jours (le premier jour étant celui de l'injection), etc. ; et, après la seconde, les 2e, 4e, 6e, 8e jours, etc.

Les 10 courbes de sulfonémie (f) d'une même série sont superposées sur un seul graphique et les sulfonuries inscrites dans un tableau.

Les cristaux sont mesurés dans leur plus grande longueur ; les pourcentages indiqués sont des volumes et non des nombres.

(e) Les conclusions relatives à la posologie concernent les sujets adultes d'Afrique occidentale. Elles ne peuvent être étendues sans correction à des lépreux dont le poids moyen est plus faible ou plus élevé.

(f) Techniques de dosage cf. (695) ; les solutions-témoins de D.D.S. sont faites dans du plasma. Les résultats sont exprimés en mg par litre, les sulfonémies étant le plus souvent inférieures à 10 mg *(1 mg par litre = 1 μg par ml).*

a) Suspensions en chaulmoograte d'éthyle

Suspension A (cristaux fins). — On enregistre les maxima aux 3e et 4e jours, surtout au 3e (8,7 mg par litre). Les plus fortes éliminations ont lieu également ces jours-là (jusqu'à 380 mg p. litre). Les sulfonémies « actives » (g) ne dépassent guère les 8e et 9e jours. L'élimination totale a lieu entre le 11e et le 18e jours. (*Graphique et tableau n° I.*)

Suspension B (cristaux moyens). — Les courbes de sulfonémie se rapprochent beaucoup de celles de la suspension A : maximum aux 3e et 4e jours — élimination urinaire toutefois un peu plus faible (max.: 246 mg au 2e jour) — sulfonémie « active » jusque vers le 10e jour. L'élimination complète a lieu entre le 13e et le 22e jours.

Si l'on ne prête pas trop d'importance aux taux extrêmes de sulfonémie (ici l'on peut voir 10,7 mg le 3e jour mais, sur un plus grand nombre d'examens, on aurait très bien pu l'observer avec la suspension A), on s'aperçoit que, dans l'ensemble, les courbes sont déjà plus étalées, les maxima compris entre 4 et 7 mg au lieu de 5 et 8, et l'élimination plus faible et de plus longue durée. (*Graphique et tableau n° II.*)

Suspension C (gros cristaux). — Ces cristaux sont beaucoup plus gros que ceux des deux autres séries (50 à 270 μ). Il est difficile de les injecter, même avec une grosse aiguille et il n'est pas question de les utiliser dans les traitements collectifs. Ici, les courbes sont nettement différentes, beaucoup plus étalées. Les maxima observés sont inférieurs à 5 mg ; ceux-ci ne se présentent pas toujours aux 3e et 4e jours, mais parfois seulement aux 7e et 8e jours. L'élimination est beaucoup moins massive (maximum : 106 mg p. litre) et de plus longue durée. Un malade sur deux a encore une sulfonémie « active » au 14e jour. L'élimination totale a lieu du 17e au 25e jour et au-delà. (*Graphique et tableau n° III.*)

b) Suspensions en eau physiologique gélosée

Suspension A (cristaux fins). — Si l'on compare ces courbes avec celles de la D.D.S./chaulmoograte d'éthyle, et dans la même série de cristaux, on voit tout de suite qu'elles sont très différentes.

En effet, les maxima sont observés dans certains cas le 4e jour, mais dans d'autres beaucoup plus tard, les 11e, 12e, 14e, 15e jours dans les exemples présentés. Ici, plus aucun clocher sulfonémique « vrai » — pas de concentration supérieure à 5,5 mg par litre. La sulfonémie demeure « active », chez la plupart des malades, jusqu'au 18e jour.

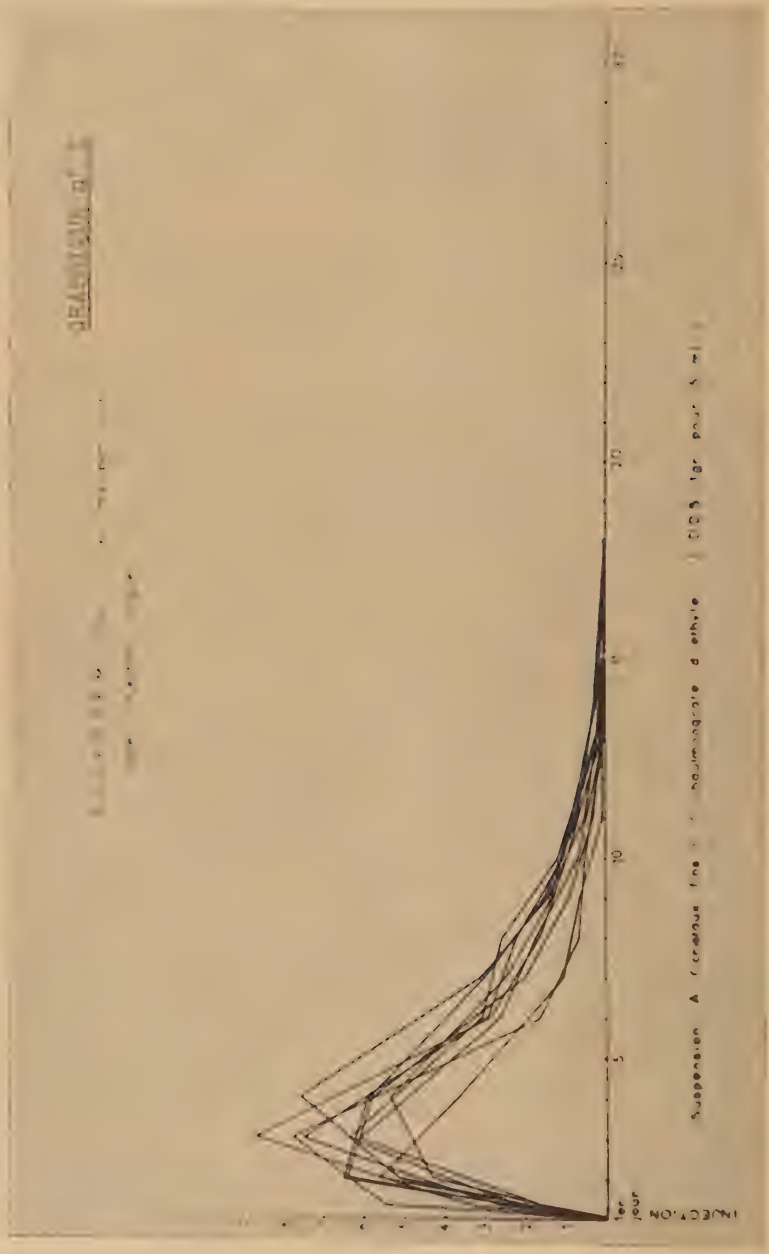
L'élimination urinaire est moins forte qu'avec les suspensions en chaulmoograte d'éthyle (pas de chiffre supérieur à 215 mg par litre contre 380 pour le chaulmoograte). L'élimination est également étalée sur un nombre de jours plus grand. (*Graphique et tableau n° IV.*)

Suspension B (cristaux moyens). — On n'observe pas ici d'écart sensible par rapport à la suspension précédente. Les maxima sont parfois un peu plus élevés (6,5 mg par litre), mais il est probable que, sur un plus grand nombre de dosages, on obtiendrait des chiffres analogues pour la suspension A. La sulfonémie dure à peu près le même temps. Il est vrai que les cristaux B sont assez voisins des cristaux A, alors que les cristaux C sont beaucoup plus gros. L'élimination est voisine de celle des cristaux A. (*Graphique et tableau n° V.*)

Suspension C (gros cristaux). — Cette suspension contient des cristaux de 250 μ, c'est-à-dire cinq fois plus longs et environ cent fois plus volumineux que les précédents.

(g) On entend ici par sulfonémies « actives » celles qui dépassent 1 mg par litre. Ceci concorde avec les résultats cliniques observés pour des concentrations supérieures ou inférieures à ce taux.

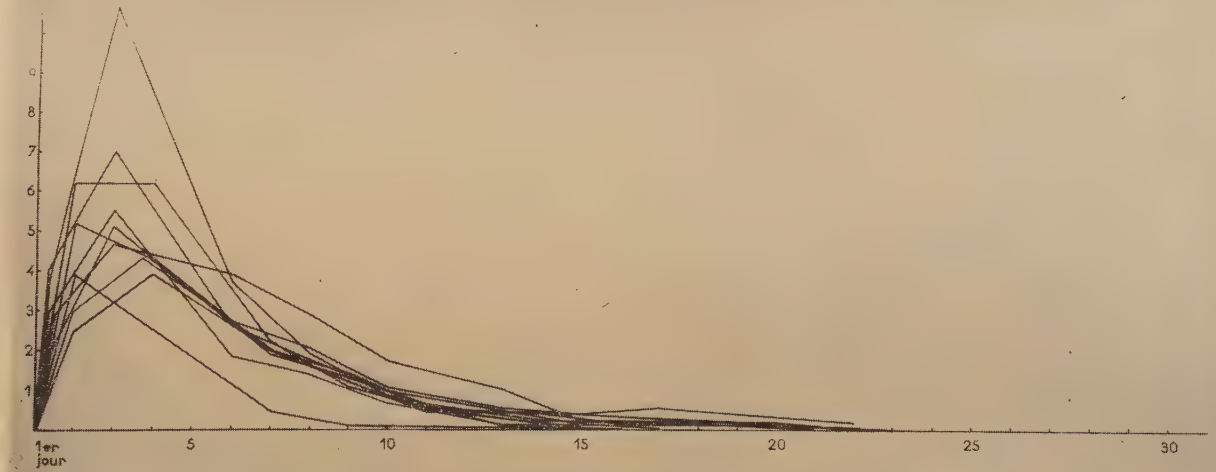
(h) Ces séries comprennent chacune 10 courbes, comme pour le chaulmoograte d'éthyle + 5 courbes établies jusqu'au 11e jour seulement : les dosages ont dû être interrompus, ces 5 malades ayant tous reçu du Stovarsol qui faussait les résultats.


INDICATION
Suspension A (couche fine + sédimentation d'ombre + DDS 1gr pour 4 ml)

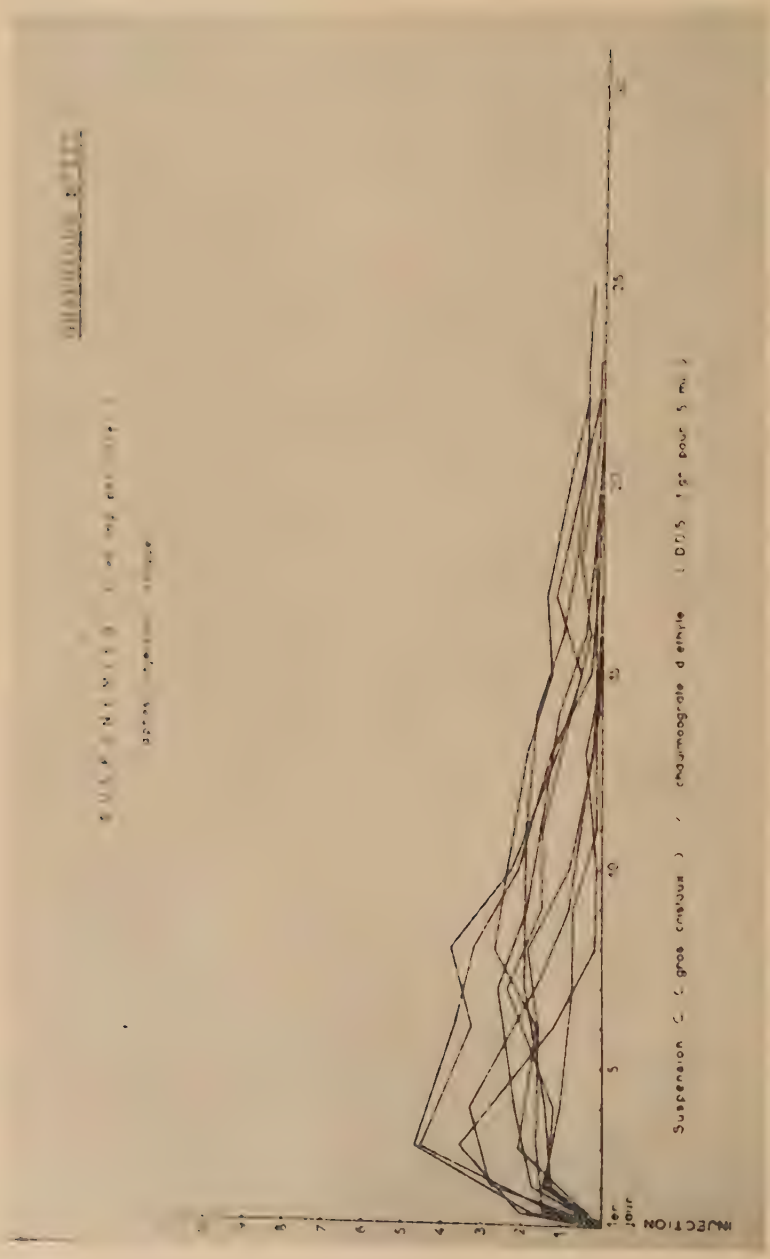
GRAPHIQUE n° II

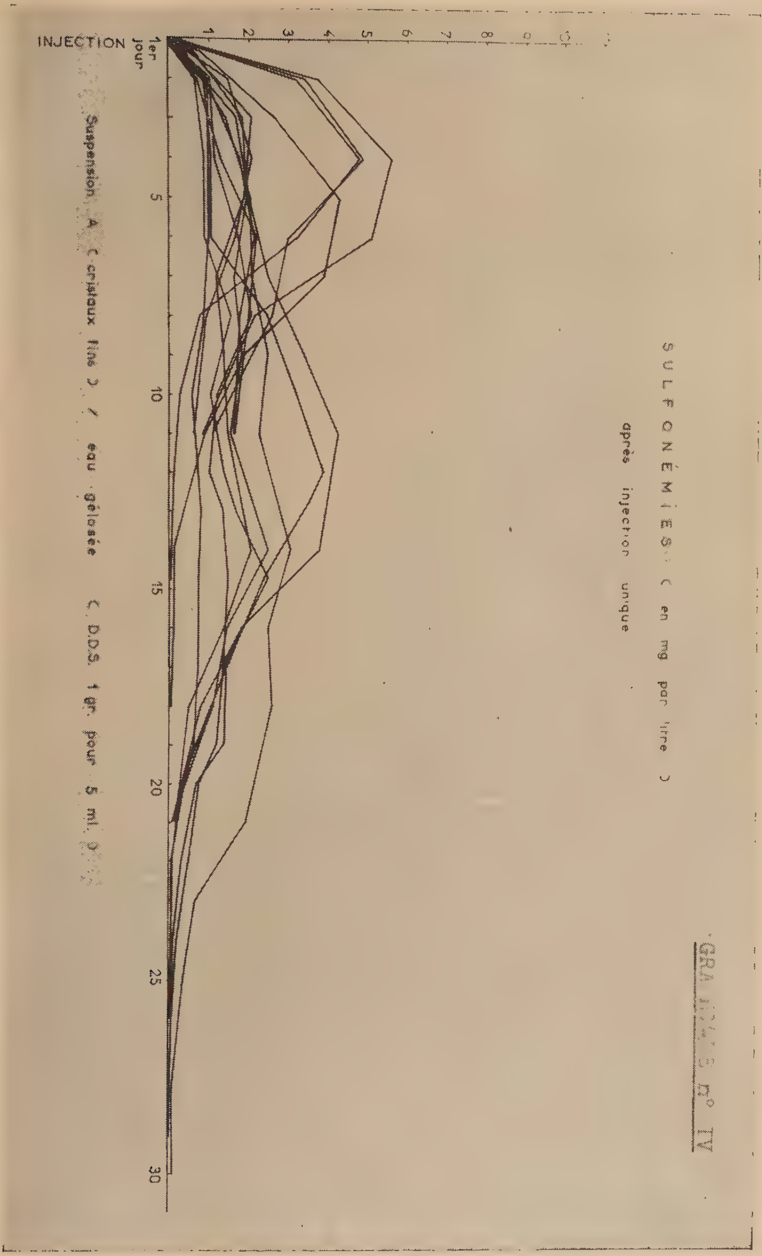
SULFONÉMIES (en mg. par litre)

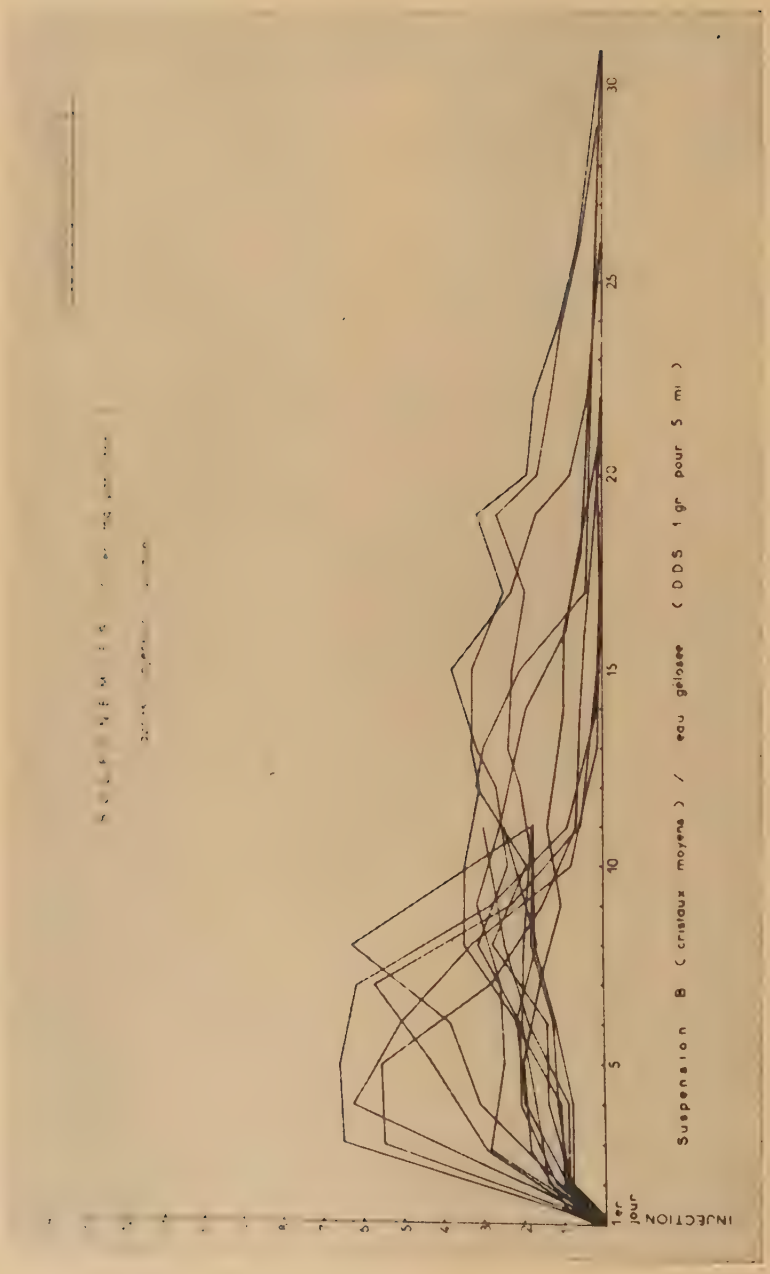
après injection unique

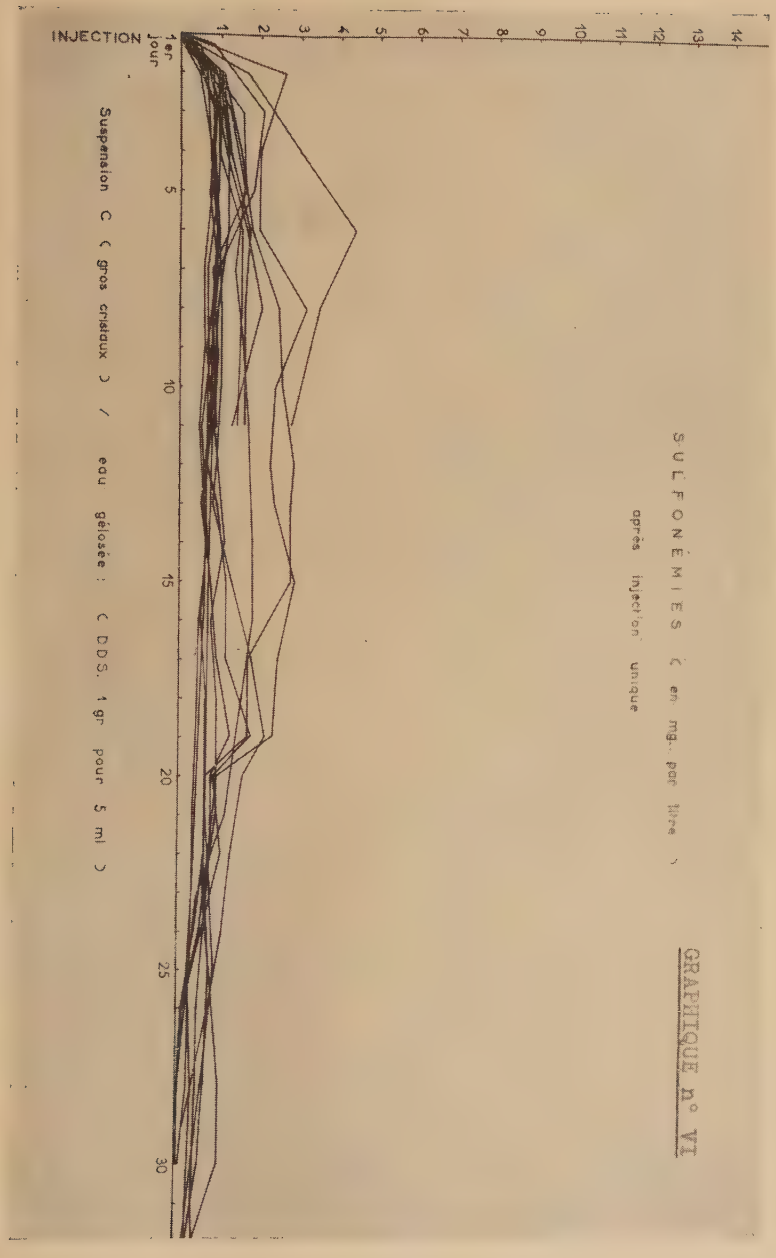


Suspension B (cristaux moyens) / chaulmoograte d'éthyle : (D.D.S 1 gr pour 5 ml)


INJECTION
1er jour
5
10
15
20
25
Suspension


SULFONÉMIES (en mg par litre)
après injection unique
INJECTION
1er jour
Suspension A (cristaux fins) / eau gélosée (D.D.S. 1 gr. pour 5 ml.)
1 2 3 4 5 6 7 8
5 10 15 20 25 30


INJECTION
1er jour
5
10
15
20
25
30
Suspension B (cristaux moyens) / eau gélosée (DDS 1 gr pour 5 ml)


GRAPHIQUE n° VI
SULFONÉMIES (en mg. par litre)
après injection unique
INJECTION
1er jour
Suspension C (gros cristaux) / eau gélosée : (DDS. 1 gr pour 5 ml)
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
5
10
15
20
25
30

SUSPENSION CHAULM. ETHYLE 1 g DDS/5 ml : SULFONURIES (en mg par litre)

TABLEAU N° I

SUSPENSION A (cristaux fins)

N°	1er jour	3	6	8	10	13	15	17	20	22
1	109	270	129	27	19	tr.	3			
2	47	173	70	58	19	tr.	tr.			
3	58	258	54	27	23	10	0			
4	27	270	19	23	7	10	0			
5	94	380	98	51	43	15	0			
	2e jour	4	7	9	11	14	16	18	21	23
6	59	74	16	19	6	0	0	0		
7	137	208	63	23	4	tr.	tr.	0		
8	16	55	35	38	12	tr.	0	0		
9	23	43	35	12	6	4	0	0		
10	102	43	16	19	5	0	tr.	0		

TABLEAU N° II

SUSPENSION B (cristaux moyens)

N°	1er jour	3	6	8	10	13	15	17	20	22	
11	62	194	47	27	19	22	5	6	13	tr.	
12	82	102	15	39	15	tr.	0	tr.	tr.	0	
13	8	47	35	27	19	14	0	18	17	3	
14	16	161	172	94	7	25	tr.	8	6	tr.	
15	47	176	114	35	7	15	4	4	tr.	tr.	
	2e jour	4	7	9	11	14	16	18	21	23	25
16	35	43	23	19	5	5	4	7	20	12	
17	114	149	31	27	23	0	7	12	80	5	
18	246	61	23	12	0	tr.	0	5	tr.	0	
19	149	149	12	23	10	tr.	tr.	tr.	0	0	
20	8	19	tr.	39	7	tr.	tr.	tr.	tr.	0	

TABLEAU N° III

SUSPENSION C (gros cristaux)

N°	1er jour	3	6	8	10	13	15	17	20	22	
21	58	74	19	51	23	tr.	4	tr.	0	0	
22	27	106	35	47	31	20	5	5	tr.	tr.	
23	16	43	58	27	19	15	5	tr.	tr.	tr.	
24	23	43	19	19	19	tr.	tr.	tr.	tr.	tr.	
25	23	23	51	63	23	55	tr.	13	10	tr.	
	2e jour	4	7	9	11	14	16	18	21	23	25
26	82	106	63	31	23	9	6	4	3	7	
27	66	74	94	63	47	10	8	tr.	3	5	
28	70	47	23	27	35	5	8	7	tr.	15	
29	39	12	8	55	27	14	4	10	12	15	18
30	55	63	47	23	12	7	5	tr.	tr.	0	

SUSPENSION GELOSEE 1 g DDS/5 ml : SULFONURIES (mg par litre)

TABLEAU N° IV

SUSPENSION A (cristaux fins)

N°	1er jour	3	5	7	9	11		14	16	18		21	23	25	28	30	32
1	19	40	17	17	47	52		75	32	27		tr.					
2	4	5	5	57	17	20		27	32	55		42	9	tr.	9	tr.	
3	19	5	17	17	22	20		52	32	19		tr.					
4	4	43	0	44	77	166		107	63	27		tr.					
5	15	32	32	67	22	20		tr.	0	tr.		tr.					
	2e jour	4	6	8	10	12	13	15	17	19	20	22	24	26	29	31	33
6	39	58	215	142	157	90	126	50	12	16	12	23	12	tr.			
7	130	39	146	106	8	16	8	tr.	tr.	24	0	12	16	tr.			
8	31	47	23	35	39	4	8	74	62	20	12	16	20	0	tr.		
9	12	35	110	90	70	8	43	24	16	24	tr.	12	tr.	0			
10	82	122	162	58	47	16	4	0	tr.	tr.	0	tr.	0	0			

TABLEAU N° V

SUSPENSION B' (cristaux moyens)

N°	1er jour	3	5	7	9	11		14	16	18		21	23	25	28	30	32
11	12	36	21	47	95	44		47	27	13		tr.					
12	0	17	83	57	47	tr.		tr.	0	0		0					
13	4	32	83	27	4	0		tr.	tr.	5		0					
14	27	55	24	9	50	32		5	5	13		tr.					
15	2	36	98	4	20	27		44	36	30		13	0	0	5		

	2e jour	4	6	8	10	12	13	15	17	19	20	22	24	26	29	31	33
16	27	35	58	47	86	23	82	47	20	tr.	12	12	tr.	0	35	tr.	
17	50	35	4	12	138	47	35	tr.	74	12	12	12	27	39	0	tr.	
18	8	27	12	63	70	23	55	tr.	tr.	55	31	tr.	39	tr.	tr.		
19	31	39	50	74	63	114	118	86	55	27	43	12	20	tr.			
20	58	208	157	58	63	4	4	2	16	tr.	tr.	tr.	0				

TABLEAU N° VI

SUSPENSION C (gros cristaux)

N°	1er jour	3	5	7	9	11		14	16	18		21	23	25	28	30	32	35	37	39
21	15	17	36	32	17	44		9	40	59		7	13	5	5	0				
22	12	0	21	15	22	9		5	9	27		7	19	27	tr.	9				
23	23	32	28	27	9	tr.		20	9	23		22	13	47	5	5	17	9		
24	0	2	47	4	17	9		52	71	27		34	32	5	tr.	15	tr.			
25	4	13	21	15	15	13		9	9	13		15	23	13	5	17	17	9	32	32
26	24	5	9	15	28	28		13	40	7		40	19	17	27	tr.	0	9		

	2e jour	4	6	8	10	12	13	15	17	19	20	22	24	26	29	31	33	34	36	38
27	54	54	20	54	39	27	55	24	47	58	35	tr.	16	12	tr.					
28	58	39	20	12	12	4	16	12	39	35	12	16	39	16	0					
29	23	15	12	35	35	35	12	27	27	24	12	23	20	tr.	16	16	tr.	27	39	tr.
30	4	8	8	31	35	19	19	27	12	16	20	12	tr.	tr.	0					
31	130	146	98	47	43	31	74	tr.	70	20	16	tr.	55	35	tr.					

Aussi, dans cette série, les courbes sont-elles assez différentes des autres. Tout d'abord, on ne peut guère parler de maxima tellement les courbes sont étalées, à part un seul cas où la sulfonémie atteint 4,5 mg. Au 6e jour, les autres courbes ne dépassent pas 3 mg. Elles ne « tombent » pas non plus en dessous de 0,5 mg avant le 20e jour. Les courbes se chevauchent, sont presque identiques et l'on n'observe plus les variations importantes des autres séries. En les comparant avec la même série C en chaulmoograte d'éthyle, on voit aussi que les sulfonémies sont plus prolongées, jusqu'au-delà du 25e jour et même du 30e jour dans certains cas. Il en est de même pour l'élimination urinaire, qui est souvent faible et étalée sur presque tout le mois. (*Graphique et tableau n° VI.*)

Pour cette série, des difficultés du même ordre qu'avec la suspension C/chaulmoograte d'éthyle ont été rencontrées et, de ce fait, les malades ont reçu les 5 ml en plusieurs fois, ou encore une quantité légèrement inférieure (une partie étant restée dans l'aiguille obstruée).

c) Conclusions

Influence du véhicule : L'eau gélosée a incontestablement un effet-"retard" supérieur à celui du chaulmoograte d'éthyle. Les courbes de sulfonémie obtenues chez les différents malades sont toutefois beaucoup plus superposables dans le cas du chaulmoograte d'éthyle et les variations individuelles moins importantes.

Influence de la taille des cristaux : Les gros cristaux sont absorbés plus lentement que les cristaux fins, que ce soit en chaulmoograte d'éthyle ou en eau gélosée. Cette différence d'absorption est surtout sensible lorsqu'on compare les cristaux de 50 μ et ceux de 250 μ. On est limité par le diamètre de l'aiguille et il semble qu'il soit difficile, dans la pratique, d'injecter des cristaux de plus de 100-125 μ de long.

Remarques : Le chaulmoograte d'éthyle (ou encore le mélange à parties égales de chaulmoograte d'éthyle et d'huile neutre de chaulmoogra, moins douloureux) a été choisi depuis plusieurs années (527) (760) (846), tout d'abord parce que l'association D.D.S.-chaulmoogra était séduisante, et ensuite (520) parce qu'elle permettait de maintenir une sulfonémie convenable au cours du traitement bimensuel. En 1953, les cristaux fournis par l'industrie étaient de dimensions très diverses (de 1 à 100 μ) ; les gros étaient mêlés aux petits et la tendance fut ensuite de les calibrer, mais dans la petite dimension (de l'ordre de 15 à 30 μ). Ceci pourrait expliquer que les sulfonémies déterminées au cours des deux dernières années fournissent des résultats un peu différents ; et il est possible que l'on revienne à des cristaux moins homogènes, faute de pouvoir industriellement calibrer les gros.

Les suspensions chaulmoogriques présentaient aussi l'intérêt d'une bonne conservation ; il n'en était pas de même des suspensions gélosées et, si celles-ci n'ont pas été accueillies très favorablement, c'est simplement en raison de leur mauvaise conservation.

B. — CONSERVATION DES SOLUTIONS COLLOIDALES DE GELOSE

a) Solutions gélosées en eau physiologique

Les suspensions gélosées à 2 g p. 1.000 dans le « sérum physiologique » (347) présentent deux inconvénients pour une thérapeutique collective :

1) elles sont photosensibles et prennent à la lumière une coloration brune, même si la gélose a été correctement purifiée ; ceci n'a pas une grosse importance, sinon que l'aspect extérieur de la préparation n'est pas engageant ;

2) après plusieurs mois de stockage en climat tropical, la suspension forme des conglomérats qui obstruent les aiguilles et rendent l'injection impossible.

La gélose, comme tout colloïde, a tendance à floculer. Cette floculation est favorisée par l'introduction d'électrolytes dans la solution (dans le cas présent le chlorure de sodium, ou encore les acides ou bases utilisés pour amener le pH à 7).

Les essais de conservation de solutions colloïdales ont été faits à partir de deux échantillons de gélose :

1) Agar-Agar bacterio O.S.I. - Lot n° 1052 : Gélose en branches (appelée ici *Gélose I*),

2) Agar Powder U.S.A. Spec. 4.1041, Conray Products C° N.Y. - Lot n° 6341 (appelée ici *Gélose II*).

1) Gélose I. — 2 grammes de gélose en branches ont été mis à gonfler à l'eau froide et lavés jusqu'à ce que les eaux de lavage soient incolores ; la solution a été faite à l'ébullition, refroidie, complétée au litre, filtrée sur IG 4 et ajustée à pH 6,6 (i).

2) Gélose II — Cette poudre, destinée à l'usage bactériologique sans précautions préalables, n'a pas été lavée, mais simplement dissoute à chaud (2 grammes de gélose). La solution est complétée au litre, filtrée sur IG 4 et ajustée à pH 6,6.

Par refroidissement, une partie de la solution obtenue à partir de la gélose en poudre se gélifie, alors que pour la gélose I il n'y a pas de gélification ; ceci provient de ce que la gélose I a été purifiée et que, finalement, sa concentration est inférieure à 2 p. 1.000.

Chacun des deux sols est divisé en trois parties ajustées à des pH différents :

A) pH = 6,6
B) pH = 7,0
C) pH = 7,4

Un tiers de chacun de ces sols sera conservé sans additif, un autre tiers additionné de ClNa à concentration de 9 g p. 1.000 et un troisième additionné de ClNa (9 p. 1.000) et de D.D.S. à saturation. Pour ce dernier tiers, on porte à ébullition la suspension de D.D.S et on laisse refroidir lentement, on centrifuge et on recueille le liquide clair surnageant.

Remarque : les pH ont quelque peu varié au cours de l'addition de D.D.S. et des manipulations :

Gélose I	: pH 6,6	devient	6,6
	pH 7,0	»	7,0
	pH 7,4	»	7,3
Gélose II	: pH 6,6	»	7,0
	pH 7,0	»	7,2
	pH 7,4	»	7,6

Chaque lot est divisé en 6 ampoules qui seront scellées et tyndallisées trois jours consécutifs pendant une heure :

2 ampoules seront conservées à l'obscurité et à température ordinaire (j).

2 ampoules seront conservées à la lumière et à température ordinaire.

2 ampoules seront conservées à l'étuve à température de 55°-60°.

Les ampoules sont examinées périodiquement à la loupe, au soleil, sur fond noir. L'appréciation de la floculation, assez subjective, est notée de la façon suivante :

(i) Malgré la faible quantité d'électrolytes introduite ici, il a été observé par la suite qu'il était préférable de ne pas ajuster le pH. La gélose contient d'ailleurs, elle-même, des sels minéraux.

(j) Température oscillant entre 20° et 40° selon les saisons.

0 = aucun changement.
± = léger louchissement par comparaison avec une ampoule limpide.
+ = floculation légère, perceptible surtout en imprimant des mouvements de rotation à l'ampoule.
++ = floculation nette.
+++ = forte floculation avec dépôt important.

Les résultats sont consignés dans les *tableaux VII et VIII.*

Que ce soit à la lumière ou à l'obscurité, les solutions colloïdales de gélose purifiée par lavages à l'eau froide se conservent bien à température ordinaire (moyenne 30-35°). A l'étuve à 55-60°, on aperçoit un léger trouble après le deuxième mois, trouble qui ne s'accentue pas après onze mois d'étuve dans les lots qui n'ont pas été additionnés d'électrolytes (pH = 6.6) ; même après dix-huit mois d'étuve, on n'observe qu'une légère floculation.

Ces mêmes solutions colloïdales, additionnées de chlorure de sodium dans la proportion de 9 g par litre, ont pratiquement toutes floculé après trois mois d'essai (celles qui étaient portées à l'étuve ont toutes floculé en trente jours). Ces mêmes solutions, saturées de D.D.S., se sont comportées à peu près de la même manière.

Ces essais, pratiqués à des pH différents, mais proches de 7 (6,6 - 7,0 - 7,4), ont montré que le pH n'intervenait que dans la mesure où il correspondait à une teneur en électrolytes différente (le pH des solutions de gélose étant à l'origine de 6,6 a été amené à 7,0 et 7,4 par addition de soude) ; exemple : après onze mois d'étuve, la solution de gélose non salée, à pH = 6,6, ne présentait qu'un léger trouble, la solution à pH 7,0 une floculation de faible intensité, et la solution amenée à pH 7,4 une forte floculation due à la présence en quantité plus forte d'ions Na^+ et Cl^-.

En résumé, c'est une erreur de préparer les solutions colloïdales gélosées en milieu chloruré sodique car, dans les meilleures conditions, la stabilité de celles-ci n'excède pas trois mois. Certains échantillons, à température ordinaire, ont floculé après un mois de conservation seulement. Les solutions colloïdales de gélose ne contenant pas d'électrolytes se conservent cependant assez bien.

Dans les suspensions de D.D.S. en eau gélosée, les conglomérats (qui atteignent parfois 2 mm de diamètre) peuvent avoir une autre origine : c'est la dessiccation de la solution gélosée sur la partie supérieure de l'ampoule ou du flacon. Cette dessiccation est importante à l'étuve ; il semble qu'elle ne soit pas négligeable à température ordinaire. Il y a évaporation de la solution gélosée qui a adhéré à la partie supérieure de l'ampoule au moment du remplissage et au cours des différentes manipulations ; la gélose se dessèche partiellement et forme des particules demi-solides qui passent en suspension ; la gélose ne se remet ensuite en solution qu'à une température élevée, voisine de 100°. Cette gélose, solidifiée par dessiccation, peut aussi faciliter l'agglomération des cristaux de sulfone.

b) Solutions gélosées sucrées

Dans un deuxième temps, et dans le dessein de conserver à l'eau gélosée ses propriétés isotoniques, le chlorure de sodium a été remplacé par un sucre :

— au début de ces essais, c'est le glucose qui a été choisi. Mais il donne souvent des solutions colorées et il risquait d'influer sur la préparation par son action réductrice. Le saccharose lui a été préféré : ses solutions sont incolores et il est chimiquement plus inerte.

L'eau gélosée saccharosée ou glucosée se prépare comme le sérum physiologique gélosé. Avant la filtration on ajoute, au lieu du chlorure de sodium, 50 grammes p. 1.000 de glucose (pH obtenu = 7,1), ou 100 grammes p. 1.000 de saccharose (pH obtenu = 6,5). La tyndallisation à 70° ne provoque pas l'hydrolyse du saccharose. Mais, comme pour toute suspension aqueuse de D.D.S., il faut éviter de dépasser cette température, sinon la sulfone se solubiliserait en partie pour recristalliser à froid en aiguilles.

TABLEAU N° VII

GELOSE I

NOMBRE DE MOIS	LUMIERE						OBSCURITE						ETUVE						
	1	1,5	3	7	11	18	1	1,5	3	7	11	18	1	1,5	3	7	11	18	
Sol. A. (sans ClNa)																			
pH =	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		0	0	0	0	±	+
6,6	0	0	0	0	±	±	0	0	0	0	0	±		0	±	±	±	±	+
pH =	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	±		0	0	±	±	+	+
7,0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	±		0	0	±	+	+ +	+ +
pH =	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	brisée		0	+	+	+	+ +	+ +
7,4	0	0	0	0	±	±	0	0	0	0	±	±		0	0	±	±	+ +	+ +
Sol. B (avec sérum physiologique)																			
pH =	±	±	±	±	+	+	+	+	+	+	+	+		+	+	+	+	+ +	+ + +
6,6	±	±	+	+	+	+	±	+	+	+	+	+		+	+ +	+ +	+ +	+ + +	+ + +
pH =	±	±	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+		+ +	+ +	+ +	+ +	+ +	+ + +
7,0	±	±	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+		+	+	+	+	+ +	+ +
pH =	±	±	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+		+	+ +	+ +	+ +	+ + +	+ + +
7,4	±	±	+	+	+	+	±	±	+	+	+	brisée		+	+	+	+ +	+ +	+ +
Sol. C (avec sérum physiologique + D.D.S.)																			
pH =	0	0	±	±	+	+	0	0	+	+	+	+		±	+	+	+	+ +	+ + +
7,0	0	0	±	±	+	+ +	0	0	+	+	+	+		+	+	+	+	+ + +	+ + +
pH =	0	±	±	+	+	+ +	0	±	+	+	+	+ +		+	+	+	+	+ +	+ + +
7,2	0	±	±	+	+	+ +	0	±	+	+	+	+ +		+	+	+	+	+ +	+ + +
pH =	0	±	±	+	+	+ +	0	±	+	+	+	+ +		+	+	+	+	+	+ +
7,6	0	±	±	+	+	+ +	0	±	+	+	+	+ +		±	+	+	+	+ + +	+ + +

TABLEAU N° VIII

GELOSE II

NOMBRE DE MOIS	LUMIERE						OBSCURITE						ETUVE					
	1	1,5	3	7	11	18	1	1,5	3	7	11	18	1	1,5	2	7	11	18
Sol. A. (sans ClNa)																		
pH = 6,6	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 +	0 +	0 +	0 +	+ +	+ ++
pH = 7,0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0	0	0 brisée	0	0	0	+ +	+ ++	+ ++	+ ++	+ ++	+ ++
pH = 7,4	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	+ +	++ +	++ +	++ +	++ +	++ +
Sol. B. (avec sérum physiologique)																		
pH = 6,6	± ±	± ±	± ±	± ±	+ +	+ +	+	++	++	++ brisée	++	++	++	++	++ brisée	++	++	+++
pH = 7,0	± ±	± ±	± ±	± ±	+ ±	+ +	+ ±	+ +	+ +	+ +	+ +	+ +	++ ++	++ ++	++ ++	++ ++	++ ++	++ ++
pH = 7,4	± ±	± ±	± ±	± ±	+ +	+ +	+ ±	+ ±	+ ±	+ +	+ +	+ ++	++ ++	++ ++	++ ++	++ ++	++ ++	++ ++
Sol. C. (avec sérum physiologique + D.D.S.)																		
pH = 7,0	0 0	0 0	± ±	± ±	+ ±	++ ++	0 0	0 0	± ±	± ±	+ +	++ +	+	+	+ brisée	++	++	+++
pH = 7,2	0 0	0 0	± ±	± ±	+ ±	++ ++	0 0	± ±	± ±	+ +	+ +	+ +	±	±	+ brisée	++	+++	+++
pH = 7,6	0 0	± ±	± ±	+ +	+ +	++ ++	0 0	± ±	± ±	+ +	+ +	+ +	+ +	+ +	+ +	+ +	+ ++	+++ +++

Conservation :

TABLEAU N° IX

	LUMIERE		OBSCURITE		ETUVE	
	Floculation après :					
	4 mois	1 an	4 mois	1 an	4 mois	1 an
Eau gélosée saccharosée .	0	±	0	±	±	+++
	0	±	0	±	±	+++
Eau gélosée glucosée ...	0	±	0	±	0	+++
	0	±	0	±	0	+++

Les solutions gélosées glucosées ou saccharosées se conservent donc convenablement à température ordinaire, que ce soit à la lumière ou à l'obscurité (tableau n° IX).

A l'étuve, en revanche, la température étant comprise entre 55° et 60°, les solutions gélosées glucosées ou saccharosées se sont caramélisées ; ce phénomène a entraîné une floculation de la gélose. Les suspensions de D.D.S. en eau gélosée sucrée (formule : D.D.S. : 2 g, eau gélosée sucrée q.s.p. 10 ml) se caramélisent également à l'étuve. Mais, à température ordinaire (20° à 40°), après une année de conservation, les suspensions gélosées saccharosées n'ont pas été modifiées : celles qui étaient placées à la lumière ont légèrement bruni ; ce phénomène, que l'on observe également avec les suspensions en eau gélosée salée, est dû à la lumière et non à la chaleur (seule la partie exposée aux rayons solaires était colorée). A l'obscurité, leur teinte n'a pas varié ; conservées à la lumière ou à l'obscurité, après un an de stockage, elles s'injectent toujours avec la même facilité.

En conclusion, l'eau gélosée saccharosée est un véhicule de la D.D.S. stable pendant une année au moins, à condition que le stockage ne soit pas fait à des températures trop élevées (dans les soutes des navires, dans les hangars non aérés couverts de tôle, sous les tropiques, on a constaté des températures supérieures à 50°).

C. — POSOLOGIE DE LA DDS-RETARD EN FONCTION DU RYTHME DES INJECTIONS

Connaissant l'influence de la taille des cristaux, le rôle du véhicule, il faut encore déterminer la dose moyenne à injecter chez un adulte. Pour y parvenir, il est nécessaire de déterminer les sulfonémies non plus après injection unique, mais en cours de traitement (après six mois, au moins).

Cette étude a déjà fait l'objet de plusieurs communications ([520] : suspensions chaulmoogriques bimensuelles ; [522] [524] : suspensions chaulmoogriques ou gélosées mensuelles ; [523] : suspensions chaulmoogriques hebdomadaires). Voici les conclusions qui en ont été tirées :

Avant que les doses thérapeutiques de D.D.S. aient été bien précisées, on a rapporté de multiples incidents et accidents dus à l'emploi des sulfones. En réalité, aux doses admises par le Congrès de Madrid en 1953 (300 à 1.200 mg par semaine pour un adulte), la D.D.S. ne provoque pas de phénomènes toxiques. Trop de chercheurs ont encore l'esprit tourné vers la réduction de la toxicité, qui est moins importante qu'on ne le croyait autrefois.

Mais, à la notion de *seuil toxique*, que l'on n'atteint jamais en thérapeutique de routine, il semble utile de substituer la notion de « *seuil réactionnel* » qui pourrait être défini de la façon suivante pour une substance donnée : « quantité qui, maintenue en concentration minimale *constante* dans l'organisme, provoque ou contribue à provoquer l'apparition de réactions lépreuses ». La réaction lépreuse (R.L.) n'est pas rare, mais on peut en limiter et la fréquence et la gravité. Différentes interprétations ont été données au « mécanisme » de cette réaction (destruction massive de bacilles libérant une « toxine », phagocytose exagérée consécutive à la bactériostase, etc.) ; mais on constate, du point de vue pharmacologique, qu'elle est soumise à plusieurs conditions :

1) Une concentration constante faible, mais bactériostatique (2 à 3 mg par litre de sang pour la D.D.S., 2,5 à 3,5 mg par litre pour la thioacétazone) ne favorise pas son apparition ;

2) Une concentration sanguine irrégulière, même avec des clochers sulfonémiques importants (tels que 20 mg par litre pour la D.D.S.), mais suivis d'une forte élimination et d'une concentration sanguine faible (type : suspensions mensuelles) ne les favorise pas non plus ;

3) En revanche, la R.L. est hautement favorisée par une concentration sanguine relativement élevée et constante (et ceci aux doses admises par le Congrès de Madrid). Pour la D.D.S., en maintenant le taux sanguin à 4 mg par litre, on observe déjà un accroissement de la fréquence des R.L. En dépassant la concentration de 5 mg par litre, la fréquence et l'intensité des R.L. sont réellement importantes et s'accroissent en proportion de la concentration sanguine permanente.

a) Suspensions hebdomadaires

Ici, il n'y a aucun problème de véhicule-"retard" : 600 mg de D.D.S. en suspension chaulmoogrique (523) permettent d'obtenir, pendant toute la semaine, une sulfonémie comprise entre 1 et 4 mg par litre.

On constate toutefois, chez les lépromateux, environ 30 p. 100 de réactions lépreuses, proportion assez élevée comparativement aux suspensions bimensuelles de 1,25 g de D.D.S. Il est possible qu'à la dose hebdomadaire de 500 mg, comme le conseille Scohier (766), le nombre des R.L. soit plus faible ; avec 600 mg par semaine le type des courbes de sulfonémie est à peu près en plateau et tend à s'approcher du taux de 5 mg par litre.

b) Suspensions mensuelles

Ici, la dose injectée est considérable (1,80 à 2,50 g) (k) ; elle produit un clocher sulfonémique pouvant atteindre un taux six à sept fois supérieur à la concentration moyenne active. Mais l'élimination consécutive est considérable également, entraînant une baisse rapide du taux sanguin ; vingt à vingt-cinq jours après l'injection, le taux sanguin est pratiquement nul. Ici aussi l'on constate que le nombre des R.L. est peu élevé.

c) Suspensions bimensuelles

La dose de 1,25 g de D.D.S. chaulmoogrique injectée tous les quinze jours vient tout juste compenser les pertes de D.D.S. par élimination. Le taux sanguin est maintenu assez régulièrement entre 2 et 3 mg par litre (520) (624). Dans l'ensemble, il ne dépasse pas 6 mg ; s'il arrive parfois à les dépasser, ce taux baisse rapidement. De tous les modes de traitement par la D.D.S. c'est celui qui provoque le moins de R.L. (environ 10 à 12 p. 100). La dose de D.D.S. préconisée à l'origine par Schneider a été maintenue ; le chaulmoograte d'éthyle a toutefois été remplacé par le mélange huile de chaulmoogra + chaulmoograte d'éthyle mieux toléré. La dose de 1,50 g de D.D.S. en eau gélosée, injectée tous les quinze jours, est trop élevée : il arrive fréquemment que les malades aient encore un taux de 3 à 4 mg dans le sang au moment de l'injection suivante, qui entraîne alors une sulfonémie élevée maintenue au-delà de 5 mg ; aussi, le nombre de R.L. est-il important (environ 50 p. 100). Comme l'activité-"retard" de la gélose est nettement supérieure à celle du chaulmoograte d'éthyle, il semble que la dose bimensuelle de D.D.S. en eau gélosée à injecter ne doive pas dépasser 1 gramme.

En résumé, la dose de D.D.S. à employer sous n'importe quelle forme et thérapeutiquement active, causant le moins de R.L., est celle qui permet de maintenir un taux sanguin constant, supérieur à 1 mg, et inférieur à 4 mg par litre.

d) Discussion - Les injections de fortes doses

En pratiquant des injections intramusculaires de *solutions* de D.D.S. (ou d'une sulfone substituée), on observe déjà des variations individuelles dans le

---

(k) La D.D.S. injectée est de la D.D.S. commerciale pure ; il ne s'agit pas de « gros cristaux », qui n'existent qu'au stade expérimental.

taux sanguin (328) (392) : dans la phase « absorption » interviennent le poids corporel, la masse musculaire, la profondeur de l'injection, probablement aussi le diamètre et la forme du biseau de l'aiguille, et la répartition de la solution *in situ*. Dans la phase « élimination », plusieurs facteurs viennent s'ajouter : tout d'abord le taux de sulfonémie (déjà variable par l'absorption), peut-être l'accumulation dans certains tissus malades (135), surtout l'état fonctionnel hépatique et rénal (le lépreux est souvent albuminurique). Lorsqu'on injecte non plus des solutions mais des suspensions, interfèrent encore la nature du véhicule, l'état physique des cristaux qui sont longs, courts, pointus ou arrondis, parfois agglutinés (dans le cas de la gélose), autant de facteurs qui s'opposent à traduire schématiquement le mécanisme sous la forme d'une loi mathématique.

On a observé aussi, après plusieurs milliers de dosages de sulfones et dans des séries thérapeutiques diverses :

1) que l'activité-"retard" des véhicules avait un rôle important lorsque les doses de D.D.S. injectées étaient faibles. En injectant 600 mg de D.D.S. en eau gélosée, on obtient une sulfonémie faible, mais durable ; l'élimination urinaire est régulière et faible ;

2) dès qu'on injecte une dose forte (dans le cas présent, au-delà de 1,50 gramme de D.D.S.), l'activité-"retard" diminue considérablement. L'absorption est toujours importante et, en injectant 2 g de D.D.S., il semble bien que le véhicule-"retard" n'ait plus qu'un rôle mineur. Dès que le taux sanguin a atteint 5 à 6 mg par litre, se déclenche l'élimination urinaire massive, entraînant une chute rapide du taux de D.D.S. ; si bien que l'on pourra, par exemple, après injection de 1 g de D.D.S. en eau gélosée, voir une sulfonémie maintenue pendant trois semaines, alors qu'après injection de 2 g, la D.D.S. pourra être entièrement éliminée avant les quinze premiers jours.

En thérapeutique mensuelle, si l'on injecte seulement 1,50 g ou moins, on obtiendra une sulfonémie en plateau, mais un peu trop faible (524), tandis qu'en injectant 2 g, on obtiendra souvent un taux élevé mais transitoire. Devant ce dilemme, il faut faire appel aux résultats cliniques : les meilleurs ayant été enregistrés avec les suspensions mensuelles à 2 g (eau gélosée saccharosée), on donnera la préférence, d'une part, à cette dose de D.D.S. et, d'autre part, à une sulfone formée en forte proportion de gros cristaux (125 μ maximum).

Enfin, il est possible que l'activité-"retard" attribuée à la gélose soit due simplement au fait que la D.D.S. se trouve en milieu aqueux, un milieu huileux accélérant au contraire l'absorption des cristaux ; pour le vérifier, il faudrait expérimenter les suspensions de D.D.S. dans le sérum physiologique pur, sans addition d'aucune substance ; mais là, on se heurte à des difficultés techniques de préparation, l'eau pure ne « mouillant » pas les cristaux de D.D.S.

D. — ACTIVITE « RETARD » DE LA DDS EN SUSPENSION DANS LA CARBOXYMETHYLCELLULOSE (CMC) (680)

Cette étude a déjà fait l'objet d'une communication (759), qui apportait les conclusions suivantes :

« Les suspensions C.M.C. ont un effet « retard » comparable à celui des » suspensions gélosées et supérieur à celui des suspensions chaulmoogriques.

« Les suspensions sont bien tolérées, pas plus douloureuses que les suspen- » sions gélosées, et leur conservation paraît nettement plus satisfaisante que » celle des suspensions gélosées dans la pratique courante en pays tropical, aussi » peuvent-elles remplacer les suspensions en chaulmoograte d'éthyle pour les » injections bimensuelles (1,25 g de D.D.S.).

« Elles peuvent également être employées en injections mensuelles, à la dose » de 2 g pour 10 ml, avec les restrictions déjà apportées dans l'étude des suspen- » sions gélosées, c'est-à-dire soit pour un traitement d'entretien, soit pour traiter » les malades très éloignés des centres et où tout autre rythme de traitement ne » peut être appliqué.

« Les injections mensuelles de suspensions de D.D.S., quelles que soient les

» concentrations des doses, ne peuvent être considérées que comme un pis-aller, » tout au moins pour les présentations que nous avons étudiées jusqu'à présent. » Les recherches précédentes, faites avec des injections mensuelles de suspen- » sions en milieux gélosés et chaulmoogriques, avaient déjà montré qu'elles » étaient bien tolérées et sans danger .

« Les conclusions de la présente étude portent sur la D.D.S. microcristalline. » Il ne parait guère possible d'augmenter l'activité « retard » de la suspension. » En effet, on remarque, ici, ce qui a été dit pour les suspensions mensuelles » gélosées ou chaulmoogriques : dès qu'on injecte une dose forte de D.D.S. » (et c'est ici le cas), on ne peut garantir la régularité de l'absorption. »

E. — ETUDES RECENTES

Le travail rapporté ci-dessus était terminé en juillet 1957. En 1958, Higuchi (452) a publié une étude physico-chimique des suspensions qui fait intervenir, en plus de la viscosité, la notion d'aire superficielle des particules, calculée en cm^2 par cm^3. Buckwalter (101), dans une étude récente sur les suspensions d'antibiotiques fongiques, a montré qu'il était possible d'obtenir des propriétés « retard » étonnantes en injectant des cristaux de taille *inférieure* à 5 μ, en suspension dans un gel de monostéarate d'aluminium, à condition que ces cristaux soient dans la proportion de 95 p. 100 au moins. Ce phénomène n'a pas reçu d'explication satisfaisante : la sédimentation *in situ*, après injection, a probablement un rôle, étant d'autant moins rapide que les cristaux sont plus fins ; l'accroissement important de l'aire des interfaces sulfone/véhicule peut encore avoir une influence sur l'énergie superficielle. Buckwalter (876) a proposé en 1959 de nouveaux véhicules « retard », non aqueux, et notamment : silicones, polyéthylèneglycol, propylèneglycol gélifié par la méthylcellulose, polypropylèneglycol gélifié par l'octoate d'aluminium.

Une nouvelle suspension aqueuse de D.D.S. à 20 p. 100 (Avlosulfon) permettrait, grâce à un certain agent suspensif, de maintenir une sulfonémie suffisante pendant quinze jours avec seulement 600 mg de D.D.S. (Currie : 189).

ANNEXE VIII

SUSPENSIONS CHAULMOOGRIQUES DE D.D.S. - Tb I

PREPARATION

a) Pour injections hebdomadaires

Ces suspensions injectables sont préparées comme les suspensions de D.D.S.

Les proportions sont les suivantes :

Thioacétazone cristallisée (Livazone Specia)		30 g
D.D.S.		30 g
Huile neutre d'Hydn. Wightiana (indice d'acide < 0,05)	mélange à parties égales et gaïacolé à 4 p. 100	560 ml
Chaulmoograte d'éthyle non distillé (indice d'acide < 0,10)		

Le mélange est réparti en ampoules de 6 ml qui contiennent 300 mg de D.D.S., 300 mg de Tb I et 5,6 ml d'un mélange d'huile et d'esters éthyliques de chaulmoogra.

Les ampoules sont tyndallisées à 70° pendant 1 heure ; l'opération est répétée pendant trois jours consécutifs. L'autoclavage ne convient pas.

b) Pour injections bimensuelles

Thioacétazone cristallisée		60 g
D.D.S.		60 g
Huile neutre d'Hydn. Wightiana (indice d'acide < 0,05)	mélange à parties égales et gaïacolé à 4 p. 100, q.s.p.	600 ml
Chaulmoograte d'éthyle non distillé (indice d'acide < 0,10)		

6 ml de suspension contiennent 600 mg de Tb I et 600 mg de D.D.S. Tyndallisation à 70°.

ANNEXE IX

ESSAI DE TRAITEMENT PAR LA SALSEPAREILLE

(observations de P. Laviron et P. Kerbastard)

Les observations suivantes concernent quelques malades traités pendant plusieurs mois, exclusivement, par des comprimés dosés à 240 mg d'extrait aqueux de racine de *Smilax ornata* (à 8 p. 100 de racines).

Chaque malade a reçu 10 comprimés par jour pendant six mois.

1) *Séri D.* : L_3. - H. = 30 ans. Début du traitement le 1er février 1956.

Le 30 novembre 1955 :

M.N.	+ + +
Peau	+ + +
V.S.	98-110
Lépromine	0

Biopsie : lèpre lépromateuse.

Le 3 août 1956 :

M.N.	+ + en cocci
Peau	+

Amélioration clinique très nette : *A* = + + +.

2) *Seydou T.* : T. - H. = 19 ans. Début du traitement le 1er février 1956.

Le 5 décembre 1955 :

M.N.	0
Peau	0
V.S.	58-86
Lépromine	+

Biopsie : lèpre tuberculoïde.

Le 3 août 1956 :

M.N.	0
Peau	0

Amélioration clinique nette : *A* = + +.

3) *Bouyagui G.* : L_1. - H. = 20 ans. Début du traitement le 1er février 1956.

Le 13 avril 1956 :

M.N.	+ + +
Peau	+ + +
V.S.	38-80
Lépromine	0

Biopsie : lèpre lépromateuse.

Le 2 août 1956 :

M.N.	+ + +
Peau	+ +

Aggravation des lésions : *aggravation.*

4) *Fassirima K.* : L_1 - H. = 15 ans. Début du traitement : 1er février 1956.

Le 22 décembre 1955 :

M.N.	+ + +
Peau	+ +
V.S.	57-90
Lépromine	0

Biopsie : lèpre lépromateuse.

Le 2 août 1956 :

M.N.	+ +
Peau	+

Amélioration clinique nette : *A* = + +.

5) *Nalakaya C.* : T. - F. = 20 ans. Début du traitement : 1er février 1956.

Le 23 décembre 1955 :

M.N.	0
Peau	0
V.S.	117-122
Lépromine	±

Biopsie : lèpre T.

Le 3 août 1956 :

M.N.	0
Peau	0

Amélioration clinique nette : *A* = ++.

6) *Drame T.* : I. - H. = 6 ans. Début du traitement : 1er février 1956.

Le 12 avril 1956 :

M.N.	0
Peau	0
V.S.	12-39
Lépromine	+

Biopsie : lèpre I.

Le 2 août 1956 :

M.N.	0
Peau	0

Amélioration clinique très nette : *A* = +++.

7) *Saran D.* : L_2. - F. = 20 ans. Début du traitement : 1er février 1956.

M.N.	++
V.S.	85-123
Lépromine	0

Décédée le 20 mai 1956 de tuberculose pulmonaire.

8) *Youssouf O.* : L_1. - H. = 25 ans. Début du traitement : 1er février 1956.

Le 12 avril 1956 :

M.N.	+++
Peau	+++
V.S.	60-80
Lépromine	0

Biopsie : lèpre lépromateuse.

Le 3 août 1956 :

M.N.	+
Peau	+

Légère amélioration clinique : *A* = +.

9) *Daoulé D.* : L_2. - H. = 30 ans. Début du traitement : 1er février 1956.

Le 13 avril 1956 :

M.N.	+++
Peau	0
V.S.	80-100
Lépromine	0

Biopsie : lèpre lépromateuse.

Le 3 août 1956 :

M.N.	0
Peau	0

Amélioration clinique très nette : *A* = +++.

10) *Sekou S.* : T. - H. = 30 ans. Début du traitement : 1er février 1956.

Le 13 avril 1956 :

M.N.	0
Peau	0
V.S.	30-75
Lépromine	++

Biopsie : lèpre tub. réactionnelle.

Le 2 août 1956 :

M.N.	0
Peau	0

Aggravation des lésions : *aggravation.*

11) *Famoussa D. :* L_1. - H. = 14 ans. Début du traitement : 3 février 1956.

Le 13 avril 1956 :

M.N. ..... + + +
Peau ..... + + +
V.S. 125-142
Lépromine 0
Biopsie : lèpre lépromateuse.

Le 2 août 1956 :

M.N. ..... + + +
Peau ..... + + +

Amélioration à peine sensible : *stationnaire* ou *A* +.

En résumé :

Résultats après six mois de traitement par la Salsepareille

N°s dossier	Lépromateux	L_1	L_2	L_3	Am.	St.	Ag.	
1	Séri D.			1	+ + +			
9	Daoulé D.		1		+ + +			
4	Fassirima K. ..	1			+ +			
8	Youssouf O. ...	1			+			
11	Famoussa D. ..	1				+		
3	Bouyagui G. ..	1					+	
7	Saran D.		1					décédée
	Tuberculoïde	T_1	T_2	Tm				
2	Seydou T.	1			+ +			
5	Nalakaya C. ...	1			+ +			
10	Sekou S.			1			+	
	Indifférencié	I	I_2	I_3				
6	Drame T.	1			+ + +			

ANNEXE X

SÉPARATION DES BACILLES LÉPREUX

Le tissu lépreux non bouilli peut être digéré par certaines enzymes protéolytiques, et mettre en liberté les bacilles qu'il contient. La papaïne présente l'avantage, sur d'autres ferments, d'avoir une action collagénolytique très nette (a).

L'addition de substances antiseptiques ou antibiotiques permet d'éviter la contamination par les germes étrangers ; le fluorure de sodium, pour la digestion trypsique (Goris), ou encore la pénicilline ont été recommandés.

— Premiers essais (1956)

Un léprome riche en bacilles est prélevé aseptiquement. Sur une plaque de verre flambé, l'épiderme est enlevé, ainsi que les tissus gras sous-cutanés. Le léprome (poids inférieur à 1 g) est découpé en petits dés et placé dans un tube à centrifuger cylindro-conique (bouchon à vis) avec le mélange suivant :

Sérum physiologique	10 ml
Fluorure de sodium	50 mg
Trypsine	50 mg
Pénicilline	100.000 U.I.

Après 24 heures d'étuve à 37°, le léprome est partiellement digéré. Après cinq jours d'étuve, la lyse ne semble pas plus importante. Le mélange est filtré sur un tissu de nylon à mailles très fines, afin que les plus grosses particules soient éliminées ; il est ensuite centrifugé à 4.500 tours pendant demi-heure ; le culot est rejeté.

Le liquide surnageant, d'aspect moiré, est centrifugé à 6.000 tours pendant trois fois 20 minutes. Le culot, riche en bacilles, contient encore quelques impuretés (notamment du staphylocoque) ; il est rejeté.

Le liquide surnageant est repris et centrifugé à 6.000 tours pendant cinq fois 25 minutes. Ce culot contient presque uniquement des bacilles ; il est soumis à deux lavages successifs par 5 ml de sérum physiologique, chaque lavage étant suivi d'une centrifugation de 20 minutes à 6.000 tours.

Le culot lavé est blanc et formé de bacilles pratiquement purs. L'examen des bacilles (plus de 100 par champ), fait par le Docteur Kerbastard, montre une proportion de 50 p. 100 de bacilles acido-résistants et 50 p. 100 de bacilles recolorés par le bleu de méthylène. O'Byrne avait déjà remarqué en 1941 que, sous l'action de la pancréatine, les bacilles lépreux perdaient leur acido-résistance après un temps plus ou moins long.

— Essais comparatifs (1957)

L'expérience fut reprise en avril 1957, dans différentes conditions, afin d'obtenir une lyse plus complète des lépromes. Pour ces essais, une papaïne très fraîche a été préparée à partir de suc de papaye récolté sur place (technique

(a) J.P. Milhade. — Contribution à l'étude des collagénoses microbiennes. — Thèse Doct. Méd. Bordeaux 1950-1951, p. 49.

décrite par Goris) (b). La papaïne obtenue a été purifiée par l'alcool, puis desséchée. Des essais comparatifs ont été faits dans cinq tubes à centrifuger, avec une trypsine et une papaïne du commerce. Le protocole des essais est réuni dans le tableau ci-dessous :

	Tube I	Tube II	Tube III	Tube IV	Tube V
Léprome frais entier < 1 g	+	+	+	0	+
Léprome bouilli entier < 1 g	0	0	0	+	0
Tampon phosphate pH = 7,4	5 ml	5 ml	5 ml	5 ml	5 ml
Pénicilline (40.000 U.)	+	+	+	+	+
Papaïne fraîche (50 mg)	+	+	0	+	0
Papaïne du commerce (50 mg)	0	0	0	0	+
Cystéine HCl (traces) (activateur de la papaïne)	+	+	0	+	+
Trypsine (50 mg)	0	+	+	+	0

Les tubes sont placés à l'étuve à 37°. Après quinze jours, le léprome du tube I (papaïne fraîche) est presque entièrement lysé ; celui du tube II l'est partiellement. Le tube III est souillé par des champignons. Dans le tube IV (léprome bouilli), on n'observe aucune lyse. Dans le tube V (papaïne du commerce), la lyse est faible.

Ces mêmes expériences, reproduites fin mai 1957 (saison des pluies) ont échoué ; tous les tubes étaient souillés par des champignons.

Les premières conclusions — les essais n'ayant pas été repris — sont les suivantes :

1) Il est préférable d'opérer en saison sèche, de façon à éviter les moisissures.

2) La digestion des lépromes frais et entiers peut être obtenue, dans les meilleures conditions, en employant de la papaïne fraîchement préparée, sans addition de trypsine. La papaïne du commerce, la papaïne préparée sur place et conservée pendant un an paraissent nettement moins actives. La trypsine et la pepsine n'ont pas l'action collagénolytique de la papaïne (a).

Le Docteur Beytout préconise, dans ce sens, l'essai d'enzymes extraites de *Clostridium histolyticum*.

3) Il est possible, aussi, que certains lépromes contiennent des germes protéolytiques, ainsi que l'a montré A. Freire (c), en isolant une « pseudo-levure » partiellement acido-résistante.

(b) A. Goris, A. Liot. — Pharmacie galénique. — Masson, 1939.

(c) S. Americano Freire. — *Arq. Mineiros Leprol.* 1955, *15*, 141-150 ; *in I.J.L.* 1956, p. 241.

ANNEXE XI

ESSAIS IN SITU DE LA THIOURÉE ET DE CORPS CHIMIQUES VOISINS

(avec la collaboration de P. Laviron et D. Beytout)

Jouin et Buu-Hoi ont mis en évidence les propriétés tuberculostatiques de la *thiourée*, de la *thiosinamine*, de la *thiosemicarbazide*. Parmi ces corps, la thiosinamine a été utilisée en thérapeutique, en particulier pour assouplir les tissus fibreux et scléreux ; elle agirait sur le tissu conjonctif en facilitant l'hydrolyse du collagène en gélatine ; elle provoquerait aussi une hyperleucocytose prononcée (LXVIII). La thiourée (a) a été prescrite comme antithyroïdien chez l'homme, de même que l'aminothiazole. La thiosemicarbazide, toxique, ne peut être employée qu'à des doses extrêmement réduites.

Les solutions suivantes ont été préparées, en utilisant comme solvants le propylèneglycol et l'eau :

1° *thiourée* à 5 p. 100, avec 10 p. 100 de propylèneglycol et 0,4 p. 100 de NaCl (pH = 7,2) ;

2° *thiosinamine* à 5 p. 100, avec 10 p. 100 de propylèneglycol et 0,6 p. 100 de NaCl (pH = 7,0) ;

3° *aminothiazole* à 5 p. 100, avec 10 p. 100 de propylèneglycol et 0,8 p. 100 de NaCl (pH = 7,4) ;

4° *thiosemicarbazide* à 500 mg p. 100, avec 10 p. 100 de propylèneglycol et 0,4 p. 100 de NaCl (pH = 7,0).

Les substances de références sont constituées par :

1° une solution d'*urée* à 5 p. 100, avec 10 p. 100 de propylèneglycol et 0.4 p. 100 de NaCl (pH = 7,2) (inactif),

2° *chaulmoograte d'éthyle* gaïacolé (actif).

Les solutions, tyndallisées à 70°, ne sont pas hémolytiques, sauf celle d'aminothiazole qui produit une hémolyse très légère.

P. Laviron et D. Beytout ont pratiqué, avec ces différentes solutions, des injections intradermiques de quelques 1/10 de ml dans des taches tuberculoïdes, selon la technique de Tisseuil. Les injections étaient bien tolérées ; elles ont été faites pendant un mois, au rythme de deux par semaine, chacune des substances étant introduite dans une petite zone bien délimitée ; la résorption était rapide.

Après un mois d'essais, seul le chaulmoograte d'éthyle avait montré une activité nette : affaissement des papules bordant les lésions, repigmentation des taches. Dans un deuxième temps les mêmes essais ont été reproduits avec des suspensions huileuses des mêmes substances ; les résultats ont été identiques.

La technique de Tisseuil n'est pas à l'abri de toute critique ; elle s'adresse notamment à des lésions pauvres en bacilles et il eut été sans doute utile de répéter les mêmes essais sur des lépromes fortement bacillifères, avec contrôle bactériologique.

(a) L'activité cancérigène de la thiourée n'a été démontrée que plus tard.

RÉSUMÉ
ET CONCLUSIONS GÉNÉRALES

Cet ouvrage est une somme des connaissances actuelles sur les médicaments de la lèpre. Il comporte une bibliographie assez importante, réunie et consultée en dix ans, et qui ne comprend pas moins de 3.500 références. Il a été complété par un certain nombre d'études et d'observation personnelles faites de 1951 à 1957 à l'Institut Marchoux de Bamako.

— I —

La *première partie* de ce travail, intitulée « Thérapeutique expérimentale de la lèpre », est un essai. En effet, il n'existe pas, à proprement parler de thérapeutique de la lèpre au laboratoire. Le bacille découvert par HANSEN dans l'affection humaine n'est pas cultivable et n'est pas inoculable à l'animal. Toutefois le développement récent des méthodes de culture sur tissus et sur cellules permet de reconsidérer ce problème d'expérimentation qui est susceptible d'évoluer. Une des difficultés, qui a fait l'objet d'une étude personnelle rapportée ici, est d'obtenir des bacilles purs à partir des tissus lépreux.

Pour la sélection des médicaments à essayer chez l'homme, on s'est généralement adressé soit aux remèdes apportés par la tradition, soit, le plus souvent, aux produits actifs sur les affections apparentées à la lèpre, en particulier la tuberculose expérimentale et la maladie murine à bacilles de Stéfansky. C'est ainsi que la lèpre a reçu de sa « cousine d'Amérique », la tuberculose, les médicaments dont celle-ci ne voulait plus : les sulfones, les thiosemicarbazones. Récemment certaines substances — les sulfones en particulier — ont montré des propriétés à la fois antilépreuses et antifongiques ; l'avenir dira sans doute si cette nouvelle orientation est susceptible d'apporter à la thérapeutique de la lépre une substantielle contribution. Les travaux récents sur le métabolisme des mycobactéries, les recherches histochimiques faites directement sur les tissus lépreux permettront peut-être aussi de lever un coin du voile qui recouvre les multiples éléments inconnus de la maladie.

Il est difficile, enfin, de mesurer objectivement l'activité des médications nouvelles chez le lépreux ; on la compare généralement à celle des médicaments de routine, les sulfones par exemple. Les méthodes de contrôle expérimental tendent actuellement vers une normalisation.

— II —

Les multiples difficultés rencontrées lors des essais au laboratoire ont empêché une sélection systématique des médications antilépreuses. Néanmoins, dans toutes les parties du globe, les drogues les plus diverses ont été expérimentées, souvent au hasard ; aussi, le tri des documents relatifs à ces tentatives et à leurs résultats peut-il être un enseignement pour les travaux futurs. La *seconde partie* de cet ouvrage est une revue des agents thérapeutiques, des produits divers essayés avec plus ou moins de succès, et encore des multiples remèdes transmis par les traditions locales. Elle a été divisée en huit chapitres :

— huiles chaulmoogriques,
— sulfones,
— autres composés soufrés,
— agents chimiques divers,
— médicaments associés,
— drogues animales,
— drogues végétales,
— sérums et vaccins.

Ce sont les aspects les moins connus de ces médications qui ont été développés, et notamment : la pharmacologie des huiles chaulmoogriques, de la sulfone-mère et des thiosemicarbazones, les nouveaux antilépreux soufrés (Sultirène, thiocarbanilides, éthylmercaptans), les nombreux produits minéraux et organiques essayés tant dans le traitement de la lèpre humaine que dans celui de l'affection murine à bacilles de Stéfansky, les quelque 350 plantes dites antilépreuses et qui, dans l'ensemble, n'ont pas été suffisamment étudiées.

Parmi les milliers de substances expérimentées, plusieurs se sont montrées très actives ; toutefois les sulfones détiennent — et de loin — la première place en thérapeutique de routine.

— III —

De cette revue, ainsi que des études et observations personnelles, se sont dégagés les quelques points suivants qui ont été développés dans la *troisième partie :*

Les traitements antihanséniens sont toujours de longue durée ; le malade qui absorbe pendant plusieurs années des kilogrammes de médicaments ne court-il aucun risque ?

L'étude du mode d'action des médications antilépreuses a conduit à traiter encore deux questions : les relations entre l'activité thérapeutique de ces substances et leurs propriétés physico-chimiques, et aussi l'activité de certaines d'entre elles sur le système réticulo-endothélial. Il semble en effet que le traitement des formes paucibacillaires s'oriente davantage vers l'accroissement des systèmes de défense de l'individu que vers les médicaments directement actifs sur la multiplication des mycobactéries.

Un autre problème important a été abordé, c'est la prophylaxie alimentaire de la lèpre. Cette maladie n'atteint-elle pas de préférence les populations carencées, dont l'alimentation est pauvre et mal équi-

librée ? Certains aliments sont-ils susceptibles de favoriser l'affection, et d'autres, au contraire, capables de protéger l'individu contre elle ?

Tous ces problèmes sont plus ou moins étroitement liés à la thérapeutique et il a semblé utile, sinon de leur trouver une solution, du moins d'en présenter les données.

***

Les *travaux personnels* ont été décrits en annexe, à la fin du volume. Ils ont été guidés, surtout, par un souci d'urgence.

Il importait en effet de mettre au point des thérapeutiques susceptibles d'intéresser les milliers de lépreux éloignés des centres et des dispensaires. Dans ce dessein, des suspensions injectables de sulfone-mère dans différents liquides, aqueux ou huileux, ont été préparées. Une étude de leur absorption par voie musculaire et de leur élimination a permis la mise au point de plusieurs traitements à rythmes très espacés : hebdomadaire, bimensuel, et même mensuel. L'influence de la dimension des cristaux de sulfone et de la nature de l'excipient sur la prolongation de la sulfonémie a fait l'objet d'un travail détaillé. Parmi ces préparations injectables, les suspensions dans un véhicule chaulmoogrique, ou dans la carboxyméthylcellulose sodique, ont été retenues pour le traitement ambulatoire des malades.

D'autres suspensions injectables, dans lesquelles sont associés la sulfone-mère, la thioacétazone, le chaulmoogra ont été préparées pour traiter, notamment, les cas de lèpre résistant aux thérapeutiques de routine.

La forme « suspension » est particulièrement exigeante quant à la qualité des substances qui entrent dans sa composition. Une parfaite neutralité conditionne la bonne résorption des produits. Aussi, quelques problèmes technologiques concernant le chaulmoogra et ses dérivés ont-ils été abordés, notamment la préparation des huiles et des esters éthyliques parfaitement neutres. Une réaction colorée, permettant l'identification des substances chaulmoogriques, a été décrite.

Plusieurs observations personnelles, enfin, ont été notées, soit dans le texte principal, soit en annexe ; elles concernent en particulier le mode d'action du chaulmoogra, celui des dérivés de la thiourée, le dosage de la sulfone-mère et de la thioacétazone dans les milieux biologiques, la conservation des suspensions gélosées de sulfone-mère soumises aux conditions tropicales.

Somme toute, ce travail peut se résumer en quelques mots : « Que savons-nous des multiples médications utilisées ou expérimentées, avec plus ou moins de succès, dans le traitement de la lèpre ? Dans quel sens ce problème est-il susceptible d'évoluer ? »

« La lèpre, cette maladie énigmatique... », comme disait Hansen au siècle dernier, est loin d'avoir dévoilé tous ses secrets. Il semble souhaitable que cet ouvrage puisse faire naître d'autres travaux et faciliter, par sa partie documentaire, ceux qui sont actuellement entrepris.

Alors seront peut-être levées quelques-unes des énigmes propres à la lèpre et à sa thérapeutique.

Lu et approuvé
Le Président de Thèse :

Professeur L. VIGNOLI.

Vu et approuvé,
pour le Doyen, l'Assesseur :

Professeur DELPHAUT.

Vu et permis d'imprimer,

Aix, le 17 octobre 1961.

Le Recteur :
J. BLACHE.

LITTERATURE ET TRAVAUX D'ENSEMBLE A CONSULTER

(I) (Anonyme) : Expérimentations de nouvelles thérapeutiques de la lèpre (Thiosemicarbazone, suspension huileuse de sulfone-mère). - *Arch. Inst. Pasteur Martinique*, 1952, *5*, 1/2, p. 34. — (II) (Anonyme) : « Les sulfones et la lèpre ». - *The Pharm. J.*, 1954, 172, 4730, p. 529. — (III) (Anonyme) : Modern treatment of leprosy. - *British Med. J.*, 1960, n° 5199, pp. 655-657. — (IV) D'ARCY HART P. : La chimiothérapie de la tuberculose, d'après les recherches exécutées au cours des cent dernières années. - *Prod. pharm.*, 1948, *3*, 247-254 ; 1948, *3*, 535-540, et 1949, *4*, 15-20. — (V) BABLET J. : Acquisitions récentes dans le domaine de la lèpre. - *Biologie Médicale* (Specia, Paris), 1948, *37*, 49-100. — (VI) BACQ Z.M., CHEYMOL J. *et al.* : Pharmacodynamie biochimique. - Masson, Paris, 1954. — (VII) BASTOS DE LUZ (Panorama actuel de la thérapeutique lépreuse). - *Boletino clinico e estatistico*, 1953, 1, p. 85. — (VIII) BEAUDIMENT A., LAVIRON P. : La lèpre. - in « Médecine tropicale », de VAUCEL. Flammarion, Paris, 1952 (p. 1458). — (IX) BERGEL M. : Consideraciones sobre quimioterapia de la lepra. - *Semana méd.*, 1955, *107*, 196-198 ; *I.J.L.*, 1957, 160 ; *T.D.B.*, 1958, 1337.

(X) BERTACCINI G. : Sette anni di cura della lebbra al Lebbrosario di Acquaviva delle Fonti (Bari). - *Mem. VI^e Cong. Intern. Lepr.* (Madrid), 1953, pp. 197-206 ; *I.J.L.*, 1958, 578. — (XI) BERTÉ M. : La lèpre. - *Rev. Praticien*, 1956, 11 mars, n° 8, pp. 807-823. — (XII) BISWAS H.G. : Chemotherapy of leprosy. - *Lep. India*, 1953, *25*, 141-147 ; *I.J.L.*, 1953, 400. — (XIII) BLANC M., M^lle PROST, M^lle LEMAIRE *et al.* : Divers traitements utilisés contre la lèpre à la léproserie Saint-Michel-de-N'den. - *Mem. VI^e Cong. Intern. Lepr.* (Madrid), 1953, p. 211. — (XIV) BOUCHERLE A. : Aperçu sur quelques corps chimiques actifs contre la lèpre. - *Biologie Médicale* (Specia, Paris), 1954, n° 5, pp. 566-591. — (XV) BOUTIN H.G. : Considérations sur la bataille antilépreuse en Afrique Equatoriale Française. - *Thèse Doct. Méd.* Bordeaux, 1955. — (XVI) BOYER : Le traitement actuel de la lèpre. - *Thèse* Lyon, 1950. — (XVII) BROUET G. : Les tuberculostatiques de synthèse. - in « Actualités pharmacologiques », Masson, Paris, 1955, tome *8*, pp. 29-55. — (XVIII) BÜCHI J. : Les tuberculostatiques de synthèse. - *Farmaco*, 1952, *7*, 47-77. — (XIX) BURNET E. : La lèpre. Légende, histoire, actualité. - Paris, 1932.

(XX) BURROUGHS, WELCOME and Co. : Antileprotic drugs. - *Pharm. J.*, 1928, *120*, 209. — (XXI) BUSHBY S.R.M. : The chemotherapy of leprosy. - *Pharmacol. Rev.*, 1958, *10*, 1-42. — (XXII a) BUU-HOI N.P. : New developments in the chemotherapy of leprosy. - *Bull. Calcutta Sch. Trop. Med.*, 1955, *3*, 133-136 ; *I.J.L.*, 1956, 233. — (XXII b) BUU-HOI N.P. : Les médications chimiques antilépreuses récentes, autres que les sulfones. - *Maroc méd.*, 1957, *36*, 390 (numéro spécial), pp. 1084-1096. — (XXII c) BUU-HOI N.P., XUONG N.D., TIEN N.B. : Compounds of potential interest for the chemotherapy of leprosy. - *J. Org. Chem.*, 1956, *21*, 415-418. — (XXIII a) CHAMBON M. : Chimiothérapie des maladies à bacilles acido-résistants. - in : *Actualités pharmacologiques*, tome 2, pp. 205-228, Masson, Paris, et *B.S.C.B.*, 1951, *33*, 413. — (XXIII b) CHAMBON M. : Les agents chimiothérapiques des mycobactéries. - *Lyon pharm.*, 1951, 3, 67-83. — (XXIV) CHARPY J., BERTÉ M. : Lèpre. Traitement. Prophylaxie. - Encyclopédie Médico-chirurgicale, Dermatologie, 12.040 A-50. — (XXV a, b) CHAUSSI-

NAND R. : La lèpre. - Expansion Scientifique Française, 1950 (1re éd.) et 1955 (2e éd.). — (**XXV** c) CHAUSSINAND R. : Aspect actuel du problème thérapeutique de la lèpre. - *I.J.L.*, 1952, *20*, p. 229. — (**XXV** d) CHAUSSINAND R. : Thérapeutique de la lèpre. - *Rev. Praticien*, 1954, *4*, 1955-1964. — (**XXV** e) CHAUSSINAND R. : Prophylaxie et thérapeutique de la lèpre. - Doin, Paris, 1958. — (**XXVI** a) COCHRANE R.G. : Practical textbook of leprosy. - Oxford Univ. Press, London, 1947. — (**XXVI** b) COCHRANE R.G. : Chemotherapy of leprosy. - *Practitioner*, 1951, *166*, 373-381 ; *I.J.L.*, 1951, 252, et *Lep. Rev.*, 1951, *22*, 57-66. — Voir aussi : COCHRANE R.G. : The chemotherapy of leprosy. - *British Med. J.*, 1952, 4796, 6 déc., pp. 1220-1223. — (**XXVI** c) COCHRANE R.G. : Recent advances in the pathology and treatment of leprosy. - *Ceylon med. J.*, 1952, *1*, 39-47 ; *I.J.L.*, 1953, p. 273. — (**XXVI** d) COCHRANE R.G. : Leprosy in theory and practice. - John Wright and Sons Ltd., Bristol, 1959. — (**XXVII** a) COMMISSION CONSULTATIVE DE LA LÈPRE AU MINISTÈRE DES COLONIES, Séance du 6 déc. 1935. - *Rev. Col. Méd. Chir.*, 1936, p. 106. — (**XXVII** b) COMMISSION CONSULTATIVE DE LA LÈPRE AU MINISTÈRE DES COLONIES, Séance du 23 octobre 1936. - *Rev. Col. Méd. Chir.*, 1936, p. 484. — (**XXVII** c) COMMISSION CONSULTATIVE DE LA LÈPRE AU MINISTÈRE DES COLONIES, Séance du 14 janvier 1938. - *Rev. Col. Méd. Chir.*, 1938, pp. 226-230. — (**XXVII** d) COMMISSION CONSULTATIVE DE LA LÈPRE AU MINISTÈRE DES COLONIES, Séance du 17 juin 1938. - *Rev. Col. Méd. Chir.*, 1938, p. 364. — (**XXVII** e) COMMISSION CONSULTATIVE DE LA LÈPRE AU MINISTÈRE DES COLONIES, Séance du 16 février 1939. - *Rev. Col. Méd. Chir.*, 1939, p. 182. — (**XXVII** f) COMMISSION CONSULTATIVE DE LA LÈPRE AU MINISTÈRE DES COLONIES, Séance du 21 juin 1939. - *Rev. Col. Méd. Chir.*, 1940, pp. 208-218. — (**XXVII** g) COMMISSION CONSULTATIVE DE LA LÈPRE AU MINISTÈRE DES COLONIES, Séance du 5 avril 1940. - *Rev. Col. Méd. Chir.*, 1940, p. 246. — (**XXVII** h) COMMISSION CONSULTATIVE DE LA LÈPRE AU MINISTÈRE DES COLONIES, Séance du 25 octobre 1946. - *Rev. Col. Méd. Chir.*, 1948, p. 60. — (**XXVIII** a) CONFÉRENCE DE MANILLE (1930). - *I.J.L.*, 1934, *2*, n° 3. — (**XXVIII** b) CONFÉRENCE DE RIO-DE-JANEIRO (1946). - *I.J.L.*, 1947, *15*, pp. 114-119 (traitement). — (**XXVIII** c) ALL INDIA LEPROSY CONFERENCE, MADRAS (1950). - *Lep. India*, 1951, *23* (1), 17. — (**XXVIII** d) ALL INDIA LEPROSY CONFERENCE, HELD AT PURI, ORISSA (1953). - *Lep. India*, 1953, *25*, 72-96 ; *I.J.L.*, 1953, 398. — (**XXVIII** e) CARVILLE CONFERENCE (1956). - *Publ. Hlth Rep.*, 1956, *71*, 993-1001. — (**XXVIII** f) CARVILLE CONFERENCE (1958). - *I.J.L.*, 1959, *27*, 78-82. — (**XXIX** a) CONFÉRENCE INTERNATIONALE (Berlin), 1897. — (**XXIX** b) DEUXIÈME CONFÉRENCE INTERNATIONALE (Bergen), 1909. — (**XXIX** c) TROISIÈME CONFÉRENCE INTERNATIONALE (Strasbourg), 1923. - Rapport, Baillère, Paris, 1924. — (**XXIX** d) 4e INTERNATIONAL LEPROSY CONFERENCE (Cairo), 1938. - *I.J.L.*, 1938, *6*, 397-400 (Treatment). — (**XXIX** e) 5e INTERNATIONAL LEPROSY CONGRESS (Havana), 1948. - *I.J.L.*, 1948, *16*, 209-221 (Therapy), et Rapport de H. FLOCH, *Arch. I.P. Guyane*, 1949, n° 185. — (**XXIX** f) 6e CONGRESO INTERNACIONAL DE LEPROLOGIA (Madrid), 1953. — Memoria, Madrid, 1954 (cf. *I.J.L.*, 1954, p. 496) et *I.J.L.*, 1953, *21*, n° 4, 484-624. — (**XXIX** g) 7e INTERNATIONAL CONGRESS OF LEPROLOGY (Tokyo), 1958. - Transactions, Tofu Kyokai, Tokyo, 1959, cf. *I.J.L.*, 1960, p. 99 et *I.J.L.*, 1958, *26*, 360-442.

(**XXX** a) CONTRERAS F., MIRO J., GUILLEN J. *et al.* : Tratamiento en la lepra. - *Mem. VIe Cong. Intern. Lepr.* (Madrid), 1953, pp. 149-158 ; *I.J.L.*, 1953, 576. — (**XXX** b) CONTRERAS F., MIRO J. *et al.* : Terapeutica de la lepra. - *Fontilles*, 1954, *3*, 495-503 ; *T.D.B.*, 1955, 163. — (**XXXI**) COTTET J., RIST N., LIBERMANN D., PERDRIGON E., MOYEUX M. : Pharmacodynamie des sulfones. - *Thérapie*, 1951, *6*, n° 4 *bis*, pp. 251-300. — (**XXXII**) DAVEY T.F. : Leprosy treatment in East Nigeria. - *Lep. Rev.*, 1955, *26*, 8-9. — (**XXXIII** a) DAVISON A.R. : Treatment of leprosy. - *Acta Med. Scandinavica*, 1955, *152*, suppl. n° 306, pp. 20-25 ; *I.J.L.*, 1956, 113. — (**XXXIII** b) DAVISON A.R. : Chemotherapy of leprosy in South Africa. - *East African Med. J.*, 1957, *7*, 385-390. — (**XXXIV**) DEBRÉ R. : La lèpre. - *Journées Pédiatriques*, 1955, p. 189. — (**XXXV**) DHARMENDRA : Chemotherapy of leprosy. - *Indian Med. Gaz.*, 1953, *88*, 35-50, 54 ; *C.A.*, 1954, 4694 h. — (**XXXV** bis) DORVAULT : L'officine. - Vigot, Paris. — (**XXXVI** a) DOULL J.A. : Progress in the therapy of leprosy. - *I.J.L.*, 1956, *24*, 294 (résumé). — (**XXXVI** b) DOULL J.A. : Clinical evaluation studies of drugs. - *Publ. Hlth Rep.*, 1956, *71*, 999-1000. — (**XXXVI** c) DOULL J.A. : L'éradication de la lèpre est-elle possible ? - *Maroc méd.*, 1957, *36*, 1007-1014. — (**XXXVI** d) DOULL J.A. : Chemothe-

rapy. - *Leprosy Briefs* (Carville), 1959, 10, 5, 17. — (**XXXVI** e) Doull J.A., Wolcott R.W. (Traitement de la lèpre. - I. Chimiothérapie). - *New England J. Med.*, 1956, 254, 1, 20-25 ; *I.J.L.*, 1956, 231 ; *B.I.P.*, 1958, 1970. — (**XXXVII**) Erickson P.T. : The treatment of leprosy. - *I.J.L.*, 1951, 521 (résumé). — (**XXXVIII** a) Faget G.H. : Chemotherapy of leprosy. - *Arq. Serv. Nac. Lepra* (Rio J.), 1946, *4*, 3, 2-8. — (**XXXVIII** b) Faget G.H. : Quemoterapia de la lepra. - *Bol. Clin. Marly*, 1947, *9*, 245. — (**XXXVIII** c) Faget G.H., Erickson P.T. : Chemotherapy of leprosy. - *J.A.M.A.*, 1948, n° 7, pp. 451-457 ; *I.J.L.*, 1947, p. 7. — (**XXXIX**) Fernandez Nafria A., Tienda H. : Thérapeutique actuelle de la lèpre. - *La Medicina Coloniale*, 1952, *19*, n° 6, 545-574.

(**XL** a) Floch H. : La thérapeutique antilépreuse actuelle. - *Arch. I.P. Guyane*, 1953, et *Mem. VI*e *Cong. Intern. Lepr.* (Madrid), 1953, pp. 206-211. — (**XL** b) Floch H., Mailloux M. : Le traitement par les sulfones et plus particulièrement la sulfone-mère. - *Maroc méd.*, 1957, *36*, 1063-1083. — (**XLI**) Gansser Ch. : L'évolution de la chimiothérapie de la tuberculose. - *A.P.F.*, 1954, *12*, 146-155. — (**XLII** a) Gaté J., Rousset J. : Les thérapeutiques nouvelles de la lèpre. Orientation actuelle de la question. - *Rev. médicale de France*, 1949, sept.-oct., p. 429. — (**XLII** b) Gaté J., Rousset J. : Les traitements actuels de la lèpre. - *J. Médecine de Lyon*, 1949, n° 712, p. 661. — (**XLII** c) Gaté J., Rousset J. : La lèpre. Evolution actuelle de la question. - *Les Monographies Médicales et Scientifiques*, 1952, *4*, n° 23, Dr J. Garnier, Paris. — (**XLII** d) Gaté J., Rousset J. : Essai de mise au point actuelle de la thérapeutique antilépreuse. - *Bull. Soc. française Derm. et Syph.*, 1952, 4, p. 344. — (**XLII** e) Gaté J., Rousset J. : Orientation actuelle de la chimiothérapie antilépreuse. - *Maroc méd.*, 1957, *36*, 1033-1038. — (**XLIII** a) Gougerot H. : Etat actuel du traitement de la lèpre. Etude critique. - *3*e *Conf. Intern. Lepr.* (Strasbourg), 1923, rapport, pp. 331-339. — (**XLIII** b) Gougerot H. : La Lèpre. - in *Nouvelle pratique dermatologique*, tome *3*, 1936. — (**XLIV**) Gray H.H. : The chemotherapy of leprosy. - *New Orleans Med. and Surg. J.*, 1947, *100*, 218-239 ; *I.J.L.*, 1949, 495. — (**XLV**) Hwang, Ming Yi : Die Bekämpfung der Lepra in Süd-China. - *Dermat. Wchenschr.*, 1959, *139*, 360-361 ; *I.J.L.*, 1960, 84. — (**XLVI**) Institut Marchoux (Bamako) : Rapports annuels, 1946, 1947, 1948, 1949, 1950, 1951, 1952, 1953, 1954, 1955, 1956. — (**XLVII**) Jeanselme Ed. : La lèpre. - Doin, Paris, 1934. — (**XLVIII** a) Johansen F.A., Erickson P.T. : Studies on the therapy of leprosy. - *I.J.L.*, 1949, *17*, 273-282, et : Current status of therapy of leprosy. - *J.A.M.A.*, 1950, *144*, 985-989. — (**XLVIII** b) Johansen F.A., Gray H.H. : The modern treatment of leprosy. - *Med. Woman's J.*, 1949, *56*, 19-24 ; *I.J.L.*, 1950, 552. — (**XLIX**) Keffer L. : Indice bibliografico de lepra (3 vol.). - São-Paulo, 1943-1948.

(**L**) Keil E., Mudrow-Reichenow L. : Die Chemotherapie der Lepra. - *Aertzl. Praxis*, 1952, *4*, n° 8, 23 févr. ; *I.J.L.*, 1952, 406. — (**LI**) Klingmüller V. : Die Lepra. - Berlin, 1930. — (**LII** a) Lauret L. : L'activité du S.G.H.M.P. dans la lutte contre l'endémie lépreuse au cours des quatre dernières années. - *Bull. Méd. A.O.F.* (Dakar), 1949, numéro spécial, pp. 99-106. — (**LII** b) Lauret L., Laviron P., Kerbastard P., Jardin Cl. : Intérêt de la chimiothérapie-retard dans la lutte antihansénienne. - *I.J.L.*, 1956, *24*, 138-144. — (**LIII** a) Laviron P., Cottet J. : La Lèpre. - *Presse médicale*, 1952, *60*, 849-850. — (**LIII** b) Laviron P., Lauret L. : Chaulmoogriques et sulfones dans la thérapeutique de la lèpre. - *B.S.P.E.*, 1950, *43*, n° 11-12. — (**LIII** c) Laviron P. (avec collaboration de L. Lauret, P. Kerbastard, Cl. Jardin) : Les médicaments antilépreux. Le traitement de la lèpre dans une campagne de masse. - *Maroc méd.*, 1957, *36*, 1097-1105. — (**LIV** a) Lebeau P., Courtois G. *et al.* : Traité de pharmacie chimique. - Masson, Paris, 1947. — (**LIV** b) Lebeau P. Janot M.M. : Traité de pharmacie chimique. - Masson, Paris, 1956. — (**LV**) Lechat M.F. : Le traitement de la réaction lépreuse. Revue de la littérature et données actuelles. - *Maroc méd.*, 1957, *36*, 1039-1062. — (**LVI**) Lederer E. : Sur quelques problèmes chimiques concernant la tuberculose. - *Exposés Annuels de Biochimie Médicale* (20e série), 1958, pp. 157-179 (Masson, Paris) ; *B.I.P.*, 1959, 2922-2923. — (**LVII** a) Lespagnol A. : Les principales recherches de chimiothérapie antimicrobienne groupées autour de quelques conceptions et hypothèses fondamentales. - *A.P.F.*, 1952, *10*, 127-151. — (**LVII** b) Lespagnol A. : Les tuberculostatiques. - *J. pharm. Belg.*, 1954, *9*, p. 177. — (**LVIII**)

Levy G. : : Les traitements modernes de la lèpre. - *Europe méd.*, 1939, *3*, 16-21. — (**LIX** a) Lowe J. : Defects of modern treatment. - *I.J.L.*, 1955, *23*, 209-210. — (**LIX** b) Lowe J., Davey F.T. : Four year's experience of sulphone treatment of leprosy. - *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. and Hyg.*, 1951, *44*, 635-662 ; *I.J.L.*, 1952, 153. — (**LIX** c) Lowe J., Smith M. : The chemotherapy of leprosy in Nigeria. - *I.J.L.*, 1949, *17*, 181-195.

(**LX**) Mannweiller E. (Etat actuel de la chimiothérapie de la lèpre). - *Dtsch. med. Wschr.*, 1959, 84, n° 14, 3 avril. — (**LXI**) Maschas H. : Thérapeutique de la lèpre. - Encyclopédie médico-chirurgicale. Thérapeutique. 25.036 E^{10}. — (**LXII**) Merklen F.P., Riou M.V. : Orientation actuelle de la lutte antihansénienne et réhabilitation sociale du lépreux... - *Méd. trop.*, 1957, 783 (résumé). — (**LXIII**) Miró Carbonell J., Montalt Bru J. : Cinco años de lucha antileprosa en un dispensario. -*I.J.L.*, 1953, *21*, 577 (résumé). — (**LXIV** a) Montel M.L.R. : Le traitement de la lèpre. - *Rev. Col. Méd. Chir.*, 1934, n° 63, 15 sept. ; *B.I.P.*, 1935, 703. — (**LXIV** b) Montel M.L.R. : Les « inconnues » du problème de la lèpre. - *B.S.P.E.*, 1958, *51*, 698. — (**LXV**) Montestruc E. : Essais nouveaux de thérapeutique antilépreuse. - *B.S.P.E.*, 1956, *49*, 10-15. — (**LXVI** a) Muir E. : Manual of leprosy. - Livingstone, Edinburgh, 1948. — (**LXVI** b) Muir E. : Recent advances in the treatment of leprosy. - *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. and Hyg.*, 1948, *41*, 575-582 ; *I.J.L.*, 1950, 119. — (**LXVII**) Neuzil M.E. : Acquisitions récentes dans le domaine des tuberculostatiques de synthèse. - *J. Méd. Bordeaux S.O.*, 1954, *131*, 8, 1-35. — (**LXVIII**) Osol A., Farrar G.E. : The dispensatory of the U.S. of America. - J.B. Lippincott Co., 1947. — (**LXIX**) Paul H. : Recent advances in the treatment of leprosy. - *Lep. India*, 1953, *25*, 86-87 ; *I.J.L.*, 1953, 401.

(**LXX**) del Pianto E. (Etat actuel de la chimiothérapie de la lèpre). - *Ric. Sci.*, 1959, *29*, 284-286 ; *Prod. pharm.*, 1959, 600. — (**LXXI**) Quilichini F., Quilichini P. : Lèpre et thérapeutique. Aspect actuel. - *Sem. Hôp.* Paris (Sem. médicale), 1958, n° 2, 6 janv., 25-30. — (**LXXII**) Rakotoarivelo G. : Contribution à l'étude des récents traitements de la lèpre. - *Thèse Doct. Méd.*, Montpellier, 1950. — (**LXXIII**) Rheinboldt F.A., Berti F.A., Perego C. *et al.* : Quimioterapia da lepra : estudos quimicos esperimentais e terapeutico-clinicos. Nota previa. - *Rev. bras. leprol.*, 1949, *17*, 135 ; *I.J.L.*, 1951, 255. — (**LXXIV**) Richet P. : Mass anti-leprosy campagnes in French Africa. - *Trans. VII^{e} Cong. Intern. Lepr.* (Tokyo), 1958, p. 414. — (**LXXIV** bis) Rogers L., Muir E. : Leprosy. - J. Wright, Bristol, 2nd ed. 1940. — (**LXXV**) Ross Innes J. (Les défectuosités des traitements modernes de la lèpre). - *British Med. J.*, 1955, 4913, 597-598. — (**LXXVI**) Schneider J. : Etat actuel de l'expérimentation de nouvelles thérapeutiques de la lèpre. - *Rev. bras. leprol.*, 1950, *18*, 186-206. — (**LXXVII**) Shubin B.F. (Leprosy : a review of its present treatment in the leprosy institutions of the U.S.S.R.). - *I.J.L.*, 1959, *27*, 366-375. — (**LXXVIII**) de Souza-Lima : Estado actual de terapeutica da lepra. - *I.J.L.*, 1954, 120 (résumé). — (**LXXIX**) Tarabini Castellani G. : Quimioantibioticoterapia de la lepra. - *Fontilles*, 1959, 4 (7), 499-525.

(**LXXX**) Terencio de las Aguas J. : Terapéutica de la lepra. - *Fontilles*, 1958, *4*, 295-315. — (**LXXX** bis) Tisseuil J. : De la lèpre. - Paris, 5, av. Daniel-Lesueur, 1950. — (**LXXXI** a) Trefouel J. : Les agents chimiothérapeutiques actifs contre les bacilles tuberculeux. - in *Bacilles tuberculeux et paratuberculeux*, de Hauduroy *et al.*, Paris, 1950. — (**LXXXI** b) Trefouel J. : La recherche en chimiothérapie. Chimiothérapie antibactérienne ; récents développements. - *Bull. Schweiz. Akad. Med. Wiss.*, 1955, *11*, 1. — (**LXXXI** c) Trefouel J. : Chimiothérapie de la lèpre. - *Atomes*, 1956, *11*, 15-17 ; *B.I.P.*, 1956, 2730 ; *I.J.L.*, 1956, 492. — (**LXXXI** d) Trefouel J., Trefouel T. : Tuberculose et lèpre. - in *Traité de chimie organique*, de Grignard, Dupont, Locquin *et al.*, tome *22*, p. 1113. — (**LXXXI** e) Trefouel J., Trefouel T. : Sulfones, thiosemicarbazones. (Cf. référence précédente LXXXI d). — (**LXXXII**) Vegas M., Convit J. : Tratamiento de la lepra. - *Memoria de las 11 Jornadas Venezolanas de Venereologia, Dermatologia y Lepra*, Caracas, 10-16 mai 1951, pp. 345-358. — (**LXXXIII**) Professeur Volmar : La chimiothérapie antituberculeuse. - *Prod. pharm.*, 1954, *9*, 635-643. — (**LXXXIV**) Wade H.W. : Modern treatment of leprosy. - *British med. J.*, 1955, 2, 4937, pp. 491-492. — (**LXXXV**) Wadia P.S. : Sul-

fones in the treatment of leprosy. - *Bombay Technologist,* 1952, *2*, 51-54 ; *C.A.*, 1954, 952 g. — (**LXXXVI** a) World Health Organisation (W.H.O., O.M.S.) : Comité d'experts de la lèpre, 1er rapport (Rio-de-Janeiro, Sao-Paulo), 10-19 nov. 1952, Masson, Paris, 1953. — (**LXXXVI** b) W.H.O. (O.M.S.) : Comité d'experts de la lèpre, second rapport (Genève), 3-8 août 1959 ; *T.D.B.*, 1960, 598-599. — (**LXXXVI** c) W.H.O. (O.M.S.) : Douze ans d'action internationale contre la lèpre. - *Chronique O.M.S.*, 1960, *14*, 3-39. — (**LXXXVII** a) Wilcocks Ch. : Leprosy (editorial). - *T.D.B.*, 1944, p. 899. — (**LXXXVII** b) Wilcocks Ch. : La lèpre (traduct). - *Méd. trop.*, 1953, *13*, 78. — (**LXXXVII** c) Wilcocks Ch. : La lèpre (traduc.). - *Méd. trop.*, 1953, *13*, 544. — (**LXXXVII** d) Wilcocks Ch. : La lèpre (traduct.) - *Méd. trop.*, 1956, *16*, 723. — (**LXXXVII** e) Wilcocks Ch. : La lèpre (traduct.). - *Méd. trop.*, 1958, *18*, 156. — (**LXXXVII** f) Wilcocks Ch. : La lèpre (traduct.). - *Méd. trop.*, 1959, *19*, 710.

TABLE DES MATIERES

AVANT-PROPOS 13

ABREVIATIONS 16

ORGANISMES CITES 16

NOTES CONCERNANT LA BIBLIOGRAPHIE 17
Principaux périodiques consultés 17

QUELQUES GENERALITES SUR LA LEPRE :
Classification, R.L., Mitsuda, mycobactéries, etc. 19

INTRODUCTION 23

PREMIERE PARTIE

THERAPEUTIQUE EXPERIMENTALE DE LA LEPRE

SELECTION DES MEDICAMENTS. METHODES D'ETUDES 27

I. - ETUDE EXPERIMENTALE AU LABORATOIRE 27
a) Cultures ; essais *in vitro* 27
— Cultures de tissus, cultures de cellules 28
— Cytologie 28
b) Inoculation de la lèpre aux animaux. Mycobactéries voisines 29
— Bacille de Stéfansky et « lèpre » murine 30
— Bacille de Johne 31
— Commensaux du bacille de Hansen 31
c) Médicaments de la tuberculose 32
d) Antilépreux et antifongiques 32
— Activité antimycobactérienne et antifongique 33
— Choix des souches 35
— Sélection des médicaments 36

II. - ETUDE CHEZ LE LEPREUX 36
— Limites de l'expérimentation 36
a) Méthode 37
b) Contrôle objectif de l'activité 38
c) Contrôle complémentaire 39
d) Test intradermique d'activité 39
III. - ACQUISITIONS RECENTES SUR LA BIOCHIMIE DU BACILLE ET DES TISSUS LEPREUX 40
a) Cytochimie 40
b) Histochimie 41
— lipides 41
— polysaccharides 41
— enzymes 41

BIBLIOGRAPHIE 43

DEUXIEME PARTIE

LES MEDICAMENTS DE LA LEPRE

CHAPITRE PREMIER. — *LES HUILES CHAULMOOGRIQUES* 49
— La légende et l'histoire 49

A. - FLACOURTIACEES A HUILE CHAULMOOGRIQUE 53
a) Composition chimique des huiles 55
1. - Acides gras 55
— NOUVELLES MÉTHODES DE SÉPARATION 60
2. - Insaponifiable 60
3. - Alcaloïdes - Glucosides 61
b) Indices caractéristiques des huiles 62
1. - **Huiles de cueillette** 62

— Huiles d'Hydnocarpus 63
— Huile de Gynocardia 65
— Huiles de Taraktogenos 66
— Huiles de Caloncoba 66
— Huiles d'Oncoba 69
— Huiles de Carpotroche 69
— Huile d'Asteriastigma 70
— Huile de Mayna 70
— Huile de Buchnerodendron 70
— Huiles de Flacourtia 70
— Huile de Pangium 71
— Huiles de Lindackeria 71
α) Espèces africaines 71
β) Espèces brésiliennes 73
— Huiles de Flacourtiacées cubaines 73
— Huiles de Flacourtiacées diverses 73
2. - **Huiles d'espèces cultivées** 74
— Taraktogenos 74
— Hydnocarpus 74
— Caloncoba 75
— Carpotroche 75
c) Dérivés des acides cyclopenténiques. Acides synthétiques analogues. 75

B. - FORMES PHARMACEUTIQUES ACTUELLES 78
a) Huiles neutres de chaulmoogra 78
1. - Extraction des huiles 78
2. - Préparation des huiles thérapeutiques ; huiles neutres 78
b) Esters éthyliques 79
1. - Préparation 79
— Preparation des esters éthyliques a l'Institut Marchoux de Bamako 80
2. - Esters distillés 80
c) Conservation des préparations chaulmoogriques 80
d) Propriétés irritantes des préparations chaulmoogriques 80
— Esters créosotés, esters gaiacolés, esters iodés 81

C. - PROPRIETES PHARMACODYNAMIQUES 82
a) Chaulmoogriques et bacilles acido-résistants 82
— Activité *in vitro* 83
b) Action *in vitro* sur tissu lépreux. Activité antibactérienne chez *l'animal* 85
c) Toxicité. Action physiologique. Métabolisme 86
d) Principes actifs 90
1. - Activité des acides cyclopenténiques 90
2. - Rôle de la double liaison nucléaire 92
3. - Mode d'action 92

D. - TRAITEMENT DE LA LEPRE 96
a) Formes et modes d'administration 96
1. - Traitement général 96
2. - Traitement local ; « plancha » 98
3. - Doses maximales 99
b) Résultats thérapeutiques 99
— La Conférence de Rio : 1946 100
— Le point de vue de Carville 101
— Optimisme ou scepticisme ? 101
— Discussion 103
c) Le chaulmoogra dans la thérapeutique actuelle 105

E. - LE CHAULMOOGRA EN DEHORS DE LA LEPRE 105

BIBLIOGRAPHIE 106

Chapitre II. — *LA 4.4'DIAMINODIPHENYLSULFONE (D.D.S.) ET SES DERIVES* 127

A. - SULFONES SUBSTITUEES 129
a) Sulfones N,N'-disubstituées 129
1. - Rodilone 131

2. - Promin 131
3. - Diasone 133
4. - Cimédone 134
5. - Tibatine 136
6. - Avlosulfon E.O.S. 136
7. - 4,4'-dihydrazinodiphénylsulfone 137
8. - Chaulfone 137
9. - Diatox (J 51) et azocolorants 138
10. - Sulfones dialcoylées 138
b) Sulfones N-monosubstituées 139
1. - Hydroxyéthylsulfone 139
2. - Sulfone Cilag 139
3. - Exosulfonyl 139
4. - Sulfones monoalcoylées 140
c) Sulfones substituées sur le noyau 140
1. - Bis (2-hydroxy)-4,4'diaminodiphénylsulfone 140
2. - Sulfones sulfamidées 140
— Promacetin 140
— Propiosulfone 141

B. - SULFONES ASYMETRIQUES 141
— Promizole 141

C. - D.D.S. (SULFONE-MERE) 141
1. - Synthèse 141
2. - Caractères physico-chimiques 142
3. - Critères de pureté de la D.D.S. Identification et dosage des sulfones dans les produits pharmaceutiques 144
4. - Propriétés antibactériennes 145
5. - Substances antagonistes 146
6. - Accoutumance, résistance 147
7. - Potentialisation 147
8. - Répartition dans les tissus 148
9. - Métabolisme de la D.D.S. et de ses dérivés 149
10. - Mode d'action 151
11. - Effets toxiques, intolérances 154
12. - Méthodes de dosage dans les milieux biologiques 156

D. - TRAITEMENT DE LA LEPRE 158
a) Activité sur *Mycobacterium lepraemurium* et *Mycobacterium leprae*. 158
b) Posologie actuelle : voie buccale 159
c) Voie parentérale ; suspensions « retard » 160
d) La D.D.S. en thérapeutique collective 161
e) Résultats thérapeutiques 162
f) Chimioprophylaxie 163
g) Association de sulfones entre elles 164

E. - LES SULFONES EN DEHORS DE LA LEPRE 164

F. - COMPOSES APPARENTES A LA D.D.S. 165
a) 4,4'-diaminodiphénylsulfoxyde (D.D.S.O.) 165
— Activité dans la lèpre .....
b) Sous-produits de fabrication de la D.D.S. 166
c) Autres composés 166

BIBLIOGRAPHIE 168

Chapitre III. — *LES COMPOSES ORGANIQUES DU SOUFRE AUTRES QUE LES SULFONES. THIOUREES SUBSTITUEES* 188

A. - SULFAMIDES 190
— Sulfaméthopyrazine (Sultirène) 191

B. - PROMIZOLE 192

C. - THIOSEMICARBAZONES 192
a) Tb I 193
1. - Propriétés 193
2. - Dosage dans les produits pharmaceutiques 194

3. - Dosage dans les milieux biologiques 194
4. - Toxicité 195
5. - Activité antibactérienne 196
6. - Etude chez l'animal 197
7. - Mode d'action 197
8. - Effets secondaires 198
9. - Le Tb I dans la thérapeutique de la lèpre 199
— Contrôle chimique 200
— Tb I injectable 201
— Associations 201
b) Tb III 201
c) Pyridine aldéhyde thiosemicarbazones 202
d) Thiosemicarbazones diverses 202
e) Composés apparentés 203

D. - THIOCARBANILIDES 203
a) D.P.T. (Su. 1906) 204
1. - Préparation 204
2. - Activité 205
3. - Absorption - élimination 206
4. - Traitement de la lèpre (Dialide, Su. 1906) 206
b) Composés apparentés 207
1. - Thioamides 207
2. - Sénevols 207

E. - ETHYLMERCAPTANS 208
a) E.T. (éthylthiosulfate de sodium) 208
b) ETIP ou ETISUL (isophtalate de thioéthyle) 208
c) Composés apparentés 209

BIBLIOGRAPHIE 211

Chapitre IV. — *AGENTS CHIMIQUES DIVERS* 221

A. - MINERAUX ET DERIVES 221
a) Eaux thermales 221
b) Mercure 222
c) Arsenic 222
d) Antimoine 222
e) Or 223
f) Sels métalliques divers 223

B. - PRODUITS ORGANIQUES VARIES 225
a) Colorants 225
1. - Bleu de méthylène 225
2. - Autres colorants 226
b) Divers 226

C. - OXYDANTS - REDUCTEURS 228
— Rongalite 229

D. - VITAMINES ET HORMONES 229

E. - ANTIBIOTIQUES 232
a) Pénicilline 232
b) Streptomycine 233
c) D-cyclosérine 233
d) Acidomycine 234
e) Autres antibiotiques 235
1. - Tyrothricine .....
2. - Chloramphénicol .....
3. - Tétracycliques .....
4. - Rovamycine (Spiramycine) 235
5. - Erythromycine .....
6. - Viomycine .....
7. - Kanamycine .....
8. - Divers .....
— Antibiotiques antifongiques 236

F. - TUBERCULOSTATIQUES DE SYNTHESE 236
a) P.A.S. et dérivés 236
b) Isoniazide (I.N.H.) et dérivés. Composés voisins 236
1. - Isoniazide 236
2. - Dérivés 238
3. - Apparentés 238
c) Détergents 239

BIBLIOGRAPHIE 240

CHAPITRE V. — *MEDICAMENTS ASSOCIES* 252

A. - SULFONES ET ANTIBIOTIQUES 253

B. - SULFONES ET THIOSEMICARBAZONES 253

C. - SULFONES ET CHAULMOOGRA 253

D. - SULFONES, THIOSEMICARBAZONES ET CHAULMOOGRA 254

E. - SULFONES ET ISONIAZIDE 254

F. - SULFONES ET DIVERS 254

G. - THIOSEMICARBAZONES ET CHAULMOOGRA 255

H. - THIOSEMICARBAZONES ET ISONIAZIDE 255

I. - THIOSEMICARBAZONES ET ANTIBIOTIQUES 255

J. - ISONIAZIDE ET ANTIBIOTIQUES 255

BIBLIOGRAPHIE 256

CHAPITRE VI. — *DROGUES ANIMALES* 258

A. - CORPS GRAS 258
a) Huile de foie de morue 258
b) Autres huiles 259

B. - MISCELLANEES 259

C. - SERPENTS ET VENINS 260

D. - EXTRAITS D'ORGANES 260
E. - CERASES 261
F. - LA METHODE DE FILATOV - BIOSTIMULINES 261
— PLACENTATHÉRAPIE 262
BIBLIOGRAPHIE 263

CHAPITRE VII. — *DROGUES VEGETALES* 265

I. - PHANEROGAMES 265

A. - GYMNOSPERMES 265
— CONIFÈRES 265

B. - ANGIOSPERMES DICOTYLEDONES 266
a) Archichlamydées 266
1. - Anonales 266
— ANONACÉES 266
2. - Laurales 266
— LAURACÉES 266
— MYRISTICACÉES 267
3. - Ranales 267
— RENONCULACÉES 267
— NYMPHÉACÉES 267
4. - Berbéridales 267
— MÉNISPERMACÉES 267

5. - Aristolochiales
— Aristolochiacées
6. - Rhœadales
— Papavéracées
7. - Capparidales
— Capparidacées
8. - Cruciales
— Crucifères
9. - Violales
— Violacées
10. - Polygalales
— Polygalacées
11. - Saxifragales
— Crassulacées
12. - Caryophyllales
— Caryophyllacées
13. - Polygonales
— Polygonacées
14. - Chénopodiales
— Phytolaccacées
— Amarantacées
15. - Géraniales
— Linacées
— Zygophyllacées
16. - Lythrales
— Lythracées
17. - Thyméléales
— Nyctaginacées
18. - Dilléniales
— Dilléniacées
19. - Bixales
— Bixacées
— Cochlospermacées
— Flacourtiacées (huiles chaulmoogriques exceptées)
20. - Passiflorales
— Passifloracées
21. - Cucurbitales
— Cucurbitacées
22. - Théales
— Ochnacées
— Diptérocarpacées
23. - Myrtales
— Myrtacées
— Combrétacées
— Rhizophoracées
24. - Guttiférales
— Hypéricacées
— Guttifères
25. - Tiliales
— Sterculiacées
26. - Malvales
— Bombacées
— Malvacées
27. - Euphorbiales
— Euphorbiacées
28. - Rosales
— Rosacées
29. - Légumineuses
— Cæsalpiniacées
— Mimosacées
— Papilionacées
30. - Salicales
— Salicacées
31. - Urticales
— Ulmacées
— Moracées
— Urticacées

268
269
270
271
272
273
273
273
273
274
274
274
274
275
275
275
276
276
276
276
277
278
279
279
279
279
280
280

— Cannabinacées 280
32. - Célastrales 281
— Célastracées .....
33. - Olacales .....
— Opiliacées et Olacacées .....
— Octoknémacées .....
34. - Santalales 281
— Balanophoracées .....
35. - Rhamnales .....
— Rhamnacées .....
36. - Rutales .....
— Rutacées .....
— Simarubacées 282
— Burseracées 282
37. - Méliales 282
— Méliacées 282
38. - Sapindales 283
— Sapindacées 283
— Anacardiacées 283
— Connaracées 284
39. - Ombelliflorales 284
— Alangiacées 284
— Araliacées 284
— Ombellifères 284
b) Métachlamydées 287
1. - Ericales 287
— Ericacées 287
2. - Ebénales 287
— Ebénacées 287
— Sapotacées 287
3. - Loganiales 288
— Loganiacées 288
— Oléacées 288
4. - Apocynales 288
— Apocynacées 288
— Asclépiadacées 289
5. - Rubiales 289
— Rubiacées 289
6. - Astérales 290
— Dipsacées 290
— Composées 290
7. - Gentianales 291
— Gentianacées 291
8. - Primulales 291
— Primulacées 291
— Plumbaginacées 291
9. - Borraginales .....
— Borraginacées .....
10. - Solanales .....
— Solanacées 292
— Convolvulacées .....
11. - Personales .....
— Scrophulariacées .....
— Bignoniacées .....
— Pédaliacées .....
12. - Lamiales 293
— Verbénacées .....
— Labiacées .....
C - ANGIOSPERMES MONOCOTYLEDONES 293
a) Calycifères 293
Zingibérales 293
— Zingibéracées 293
b) Corollifères 294
1. - Liliales 294
— Liliacées - Smilacacées 294
2. - Arales 295

— Aracées 295
3. - Amaryllidales 296
— Amaryllidacées 296
4. - Palmales 296
— Palmiers 296
c) Glumiflores 296
Graminales 296
— Graminées 296

II. - THALLOPHYTES 297
— Champignons - Lichens 297

III. - DIVERS 297

COMMENTAIRE 298

BIBLIOGRAPHIE 300

Chapitre VIII. — *SERUMS ET VACCINS* 305

A. - VACCINS 305
a) Vaccins préparés avec des bacilles de culture 305
— Léproline de Rost 305
— Nastine de Deycke 305
— Vaccin de Vaudremer 305
— Vaccin de Loewenstein 306
— Léprolines Souza-Araujo 306
— Vaccin « Chauvire » 306
b) Vaccins tissulaires. Lépromine 306
c) Vaccins mycobactériens divers 308
— B.C.G. 308
d) Autres vaccins 309

B. - SERUMS 309
— Sérum de Carrasquilla 309
— Sérum de Laverde 309
— Sérum de Reenstierna 309

C. - HEMOTHERAPIE 309

BIBLIOGRAPHIE 311

TROISIEME PARTIE

QUELQUES PROBLEMES EN RELATION AVEC LA THERAPEUTIQUE

Chapitre Premier. — *EFFETS SECONDAIRES A LONG TERME* 315

A. - COLORANTS 315

B. - TRAITEMENTS DE ROUTINE 315

C. - LEPRE ET CANCER 316

BIBLIOGRAPHIE 317

Chapitre II. — *RELATIONS ENTRE LES PROPRIETES PHYSICO-CHIMIQUES ET L'ACTIVITE THERAPEUTIQUE DES MEDICAMENTS* 318

A. - POUVOIR ROTATOIRE 318

B. - STRUCTURE SPATIALE 319
— Planéité 319

C. - TENSION SUPERFICIELLE 320

D. - SOLUBILITE. COEFFICIENT DE PARTAGE 322

E. - ACTIVITE EN FONCTION du pH 323

F. - ACTIVITE DES MOLECULES NON DISSOCIEES 323

G. - INTERACTION AU NIVEAU DU RECEPTEUR 324

H. - OXYDO-REDUCTION 324

I. - CHELATION 325

BIBLIOGRAPHIE 326

CHAPITRE III. — *THERAPEUTIQUES ET SYSTEME RETICULO-ENDOTHELIAL* 327

A. - LE SYSTEME RETICULO-ENDOTHELIAL (S.R.E.) 327
a) Définition 327
b) Lèpre et S.R.E. 328
— ASPECT THÉORIQUE 328
c) Exploration du S.R.E. 329
1. - Fiche réticulo-endothéliale (F.R.E.) 329
2. - Test d'Adler et Reimann 329
d) Activation et blocage du S.R.E. 330

B. - ESSAIS THERAPEUTIQUES LIES AU S.R.E. 331
a) Produits chimiques colloïdaux 331
b) Colorants 331
c) Substances biologiques 332
1. - Histamine 332
2. - Choline et autres 332
3. - Sérum de Bogomoletz 333
d) Chaulmoogra 333
e) Médicaments antilépreux divers 335
f) Détergents et produits de synthèse 335

BIBLIOGRAPHIE 337

CHAPITRE IV. — *L'ALIMENTATION ET LA LEPRE* 339

A. - INFLUENCE DU REGIME ALIMENTAIRE SUR L'ENDEMIE LEPREUSE 339

a) Acquisitions traditionnelles et expérimentales 340
1. - Poissons et viandes interdits 340
2. - Saponosides 340
3. - Le blé contre la lèpre 341
4. - Lèpre et avitaminoses 341
5. - Lèpre et équilibre alimentaire 342
6. - Alimentation et terrain immunologique 342
— CARENCE EN PROTÉINES 342
— INFLUENCE DU TERRAIN ENDOCRINIEN 344
b) Enquêtes alimentaires en zones d'endémie 345

B. - PROBLEMES DIVERS LIES A L'ALIMENTATION 347
a) Aliments antilépreux ? 347
b) Alimentation et résistance individuelle 349
c) Tuberculose et lèpre 349
d) Diététique du lépreux 350

BIBLIOGRAPHIE 352

CONCLUSION 355

ANNEXES

Travaux du Laboratoire de Chimie Thérapeutique. Institut Marchoux. Bamako (1951-1957) 357

Annexe I. — *PREPARATION DE L'HUILE NEUTRE D'HYDNOCARPUS WIGHTIANA* 358

— Mode opératoire 358
— Dosage des savons dissous 359
— Emploi 359

Annexe II. — *PREPARATION DES ESTERS ETHYLIQUES DE GORLI.*
A) Etude d'une technique 360
— Technique .....
— Ester éthylique de référence 362
— Comparaison des essais 362
B) Neutralisation et purification des esters 364
— Essai de neutralisation par la chaux 364
— Essai de neutralisation par la magnésie 364
— Neutralisation par le carbonate de sodium sec 364
— Dosage des savons dans les esters 365
— Emploi 365

Annexe III. — *IDENTIFICATION DES HUILES CHAULMOOGRIQUES PAR UNE REACTION SPECIFQUE* 366

Annexe IV. — *OXYDO-REDUCTION DU BLEU DE METHYLENE EN PRESENCE D'ACIDE ASCORBIQUE, DE PLASMA SANGUIN ET DE DERIVES CHAULMOOGRIQUES* 367

Annexe V. — *SUSPENSIONS CHAULMOOGRIQUES DE TbI (TbI-retard)* 369
— Préparation 369
— Contrôle chimique 369

Annexe VI. — *PREPARATION DES SUSPENSIONS CHAULMOOGRIQUES DE D.D.S. (D.D.S.-retard)* 371
— Préparation 372
— Contrôle de fabrication 373
— Contrôle de stérilisation 373

Annexe VII. — *ETUDE DES SUSPENSIONS-RETARD DE D.D.S. EMPLOI DU CHAULMOOGRATE D'ETHYLE, DE LA GELOSE ET DE LA CARBOXYMETHYCELLULOSE* 374
A) Rôle du véhicule (chaumoograte d'éthyle et eau gélosée). Influence de la dimension des cristaux 376
a) Suspensions en chaulmoograte d'éthyle 377
b) Suspensions en eau physiologique gélosée 377
c) Conclusions 387
B) Conservation des solutions colloïdales de gélose 387
a) Solutions gélosées en eau physiologique 387
b) Solutions gélosées sucrées 389
C) Posologie de la D.D.S.-retard en fonction du rythme des injections 392
a) Suspensions hebdomadaires .....
b) Suspensions mensuelles 393
c) Suspensions bimensuelles .....
d) Discussion. Les injections de fortes doses .....
D) Activité « retard » de la D.D.S. en suspension dans la carboxyméthylcellulose (C.M.C.) 394
E) Etudes récentes 395

ANNEXE VIII. — *SUSPENSIONS CHAULMOOGRIQUES DE D.D.S.-Tb I. PREPARATION* 396
A) Pour injections hebdomadaires 396
B) Pour injections bimensuelles 396

ANNEXE IX. — *ESSAI DE TRAITEMENT PAR LA SALSEPAREILLE.* (*Observations de* P. LAVIRON *et* P. KERBASTARD) 397

ANNEXE X. — *SEPARATION DES BACILLES LEPREUX* 400
— Premiers essais (1956) 400
— Essais comparatifs (1957) 400

ANNEXE XI. — *ESSAIS in situ DE LA THIOUREE ET DE CORPS CHIMIQUES VOISINS* (avec la collaboration de P. LAVIRON et de D. BEYTOUT) 402

RESUME ET CONCLUSIONS GENERALES 403

LITTERATURE ET TRAVAUX D'ENSEMBLE A CONSULTER 407

TABLE DES MATIERES 412